

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen

AWMF-Registernummer

015/082

Leitlinienklasse

S2k

Stand

September 2017

Version

1.0

Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| I. VORWORT | 7 |
| II. LEITLINIENINFORMATIONEN..... | 9 |
| TEMPLATE-VERSION..... | 9 |
| HERAUSGEBER..... | 9 |
| LEITLINIENKOORDINATOR/IN / ANSPRECHPARTNER/IN | 11 |
| LEITLINIENGRUPPE..... | 13 |
| LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG | 20 |
| FINANZIERUNG | 22 |
| PUBLIKATION | 22 |
| ZITIERWEISE..... | 22 |
| LEITLINIENDOKUMENTE..... | 22 |
| URHEBERRECHT | 23 |
| GENDERHINWEIS | 24 |
| BESONDERER HINWEIS..... | 24 |
| ABKÜRZUNGEN..... | 25 |
| III. LEITLINIENVERWENDUNG..... | 28 |
| BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS..... | 28 |
| FRAGESTELLUNG UND ZIELE..... | 28 |
| VERSORGBEREICH | 29 |
| PATIENTEN/INNENZIELGRUPPE | 29 |
| ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN | 29 |
| EXTERNE BEGUTACHTUNG..... | 30 |
| VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER | 30 |
| ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG..... | 31 |
| LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG | 32 |
| IV. METHODIK..... | 33 |
| GRUNDLAGEN..... | 33 |
| LITERATURRECHERCHE..... | 33 |
| EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG..... | 34 |
| STATEMENTS..... | 35 |
| KONSENSUSFINDUNG –UND KONSENSUSSTÄRKE | 35 |
| EXPERTENKONSENS..... | 35 |
| FORMALE KONSENSUSFINDUNG (LEITLINIENREPORT)..... | 36 |
| INTERESSENKONFLIKTE..... | 38 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG IN DIE THEMATIK FERTILITÄTSPROTEKTION BEI ONKOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN | 39 |
| 1.1 | DEFINITION UND EINGRENZUNGEN | 39 |
| 1.2 | BEDEUTUNG UND PROBLEMATIK DER FERTILITÄTSPROTEKTION BEI KREBS | 39 |
| 1.3 | PHYSIOLOGIE DER EIZELLREIFUNG | 42 |
| 1.4 | PHYSIOLOGIE DER SPERMATOGENESE | 43 |
| 2 | URSACHEN DER GONADOTOXIZITÄT BEI FRAUEN..... | 45 |
| 2.1 | SCHÄDIGUNGEN DER GONADEN DURCH DIE OPERATIVE THERAPIE..... | 45 |
| 2.2 | GONADOTOXIZITÄT DURCH CHEMOTHERAPIE | 45 |
| 2.3 | GONADOTOXIZITÄT DURCH STRAHLENTHERAPIE | 49 |
| 2.3.1 | Strahlenschäden am Ovar..... | 49 |
| 2.3.2 | Strahlenschaden an den Tuben | 51 |
| 2.3.3 | Strahlenschäden am Uterus..... | 51 |
| 2.3.4 | Strahlenschäden der hypothalamisch-/ hypophysären Achse..... | 52 |
| 2.4 | GONADOTOXIZITÄT DURCH IMMUNTHERAPIE ODER ZIELGERICHTETE THERAPIEN ... | 53 |
| 2.5 | GONADOTOXIZITÄT DURCH ENDOKRINE THERAPIEN..... | 54 |
| 2.5.1 | Endokrine Therapie bei Mammakarzinom | 54 |
| 2.5.2 | Gonadotoxizität einer endokrinen Therapie | 55 |
| 2.5.3 | Beeinträchtigung der Fertilität durch Therapiedauer..... | 56 |
| 3 | URSACHEN DER GONADOTOXIZITÄT / SCHÄDIGUNG DER REPRODUKTIVEN FUNKTION BEI MÄNNERN | 59 |
| 3.1 | SCHÄDIGUNG DER REPRODUKTIVEN FUNKTION DURCH OPERATIVE THERAPIE | 59 |
| 3.2 | GONADOTOXIZITÄT / SCHÄDIGUNG DER REPRODUKTIVEN FUNKTION DURCH STRAHLENTHERAPIE | 60 |
| 3.3 | GONADOTOXIZITÄT DURCH CHEMOTHERAPIE | 62 |
| 3.4 | GONADOTOXIZITÄT DURCH IMMUNTHERAPIE ODER ZIELGERICHTETE THERAPIE..... | 64 |
| 4 | METHODEN DER FERTILITÄTSPROTEKTION BEI MÄDCHEN UND FRAUEN..... | 66 |
| 4.1 | ORGANERHALTENDE OPERATIONSVERFAHREN | 69 |
| 4.1.1 | Borderlinetumore; Ovarial-/Tubenkarzinom..... | 69 |
| 4.1.1.1 | Borderlinetumor (BOT) | 69 |
| 4.1.1.2 | Ovarialkarzinom | 70 |
| 4.1.1.3 | Keimstrangstromatumoren des Ovars | 71 |
| 4.1.1.4 | Keimzelltumoren des Ovars | 72 |
| 4.1.2 | Zervixkarzinom..... | 73 |
| 4.1.3 | Endometriumkarzinom | 77 |
| 4.2 | OVARIOPEXIE UND GONADENSCHUTZ BEI BESTRAHLUNG | 83 |
| 4.2.1 | Ziele | 83 |
| 4.2.2 | Operatives Vorgehen | 84 |
| 4.2.3 | Ergebnisse..... | 85 |
| 4.2.4 | Risiken..... | 86 |
| 4.3 | GNRH-AGONISTEN | 86 |
| 4.4 | KRYOKONSERVIERUNG VON FERTILISIERTEN ODER UNFERTILISIERTEN OOZYTEN | 90 |
| 4.4.1 | Rationale | 90 |
| 4.4.2 | Kontrollierte Stimulation der Ovarien bei Krebspatientinnen zur Eizellgewinnung | 93 |
| 4.4.3 | Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten..... | 95 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.4.4 | Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten | 97 |
| 4.4.4.1 | Im Pronukleusstadium | 97 |
| 4.4.4.2 | Im Embryonalstadium | 97 |
| 4.5 | KRYOKONSERVIERUNG VON OVARIALGEWEBE | 100 |
| 4.5.1 | Schwangerschaftsraten | 100 |
| 4.5.2 | Entnahme und Transport des ovariellen Gewebes | 101 |
| 4.5.3 | Kryokonservierung des entnommenen Gewebes | 102 |
| 4.5.4 | Transplantation des Gewebes | 102 |
| 4.5.5 | Risiko für ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung nach Retransplantation | 104 |
| 4.6 | FERTILITÄTSERHALTENDE ODER FERTILITÄTS(WIEDER)HERSTELLENDEN MAßNAHMEN BEI UTERUSBESTRAHLUNG | 106 |
| 4.7 | KOMBINATION FERTILITÄTSPROTEKTIVER MAßNAHMEN | 107 |
| 5 | METHODEN DER FERTILITÄTSPROTEKTION BEI JUNGEN UND MÄNNERN | 109 |
| 5.1 | KRYOKONSERVIERUNG VON SPERMIEN | 110 |
| 5.2 | KRYOKONSERVIERUNG VON HODENGEWEBE | 114 |
| 5.2 | GONADENSCHUTZ BEI BESTRAHLUNG | 116 |
| 5.3 | EXPERIMENTELLE ANSÄTZE - KRYOKONSERVIERUNG VON SPERMATOGONIALEN STAMMZELLEN | 116 |
| 5.3.1 | Kryokonservierung von spermatogonialen Stammzellen | 117 |
| 6 | EMPFEHLUNGEN ZU AUSGEWÄHLTEN TUMORENTITÄTEN BEI FRAUEN | 120 |
| 6.1 | MAMMAKARZINOM | 120 |
| 6.1.1 | Beratung zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom | 120 |
| 6.1.2 | Schwangerschaft nach Mammakarzinom | 121 |
| 6.1.3 | Einschränkung der Fertilität durch die Chemotherapie bei Mammakarzinom 122 | |
| 6.1.4 | Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie | 123 |
| 6.1.5 | Besonderheiten bzgl. Fertilitätsprotektion bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, Einschränkung der Fertilität durch endokrine Therapie ...123 | |
| 6.1.6 | Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom | 124 |
| 6.1.7 | Risiken der Ovarprotektion beim Mammakarzinom | 125 |
| 6.1.7.1 | Zeitverlust durch hormonelle Stimulation bis Beginn der Chemotherapie | 125 |
| 6.1.7.2 | Retransplantation von kryokonserviertem Ovargewebe..... | 126 |
| 6.1.7.3 | Sicherheit der hormonellen Stimulation bei Frauen mit Mammakarzinom, insbesondere bei Hormonrezeptor-Positivität | 127 |
| 6.1.8 | GnRH-Agonisten (GnRHa) bei Frauen mit Mammakarzinom | 128 |
| 6.1.8.1 | Effektivität einer GnRHa-Therapie bezüglich Ovarschutz und Schwangerschaftsrate | 128 |
| 6.1.8.2 | Onkologische Sicherheit bei Hormonrezeptorpositivität | 128 |
| 6.1.9 | Verminderte Ovarreserve bei Frauen mit BRCA1-Mutation | 129 |
| 6.2 | OVARIAL-/BORDERLINETUMOREN | 129 |
| 6.2.1 | Borderlinetumoren | 129 |
| 6.2.2 | Ovarialkarzinom | 130 |
| 6.3 | SOLIDE TUMORE | 131 |
| 6.3.1 | Sarkome | 131 |
| 6.3.1.1 | Beratung zur Fertilitätsprotektion bei Sarkomen..... | 132 |
| 6.3.1.2 | Schwangerschaft nach Diagnose und Behandlung eines Sarkoms | 132 |
| 6.3.1.3 | Einschränkung der Fertilität durch die Chemotherapie bei Sarkomen | 132 |
| 6.3.1.4 | Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie bei Sarkomen..... | 133 |
| 6.3.1.5 | Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion bei Sarkomen..... | 134 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 6.3.2 | Kolorektale Karzinome | 135 |
| 6.3.2.1 | Beratung zur Fertilitätsprotektion..... | 136 |
| 6.3.2.2 | Schwangerschaft nach Rektumkarzinom..... | 136 |
| 6.3.2.3 | Einschränkung der Fertilität durch die Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom..... | 137 |
| 6.3.2.4 | Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie beim Rektumkarzinom | 138 |
| 6.3.2.5 | Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion beim kolorektalen Karzinom | 139 |
| 6.4 | HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN | 140 |
| 6.4.1 | Lymphome (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome) | 140 |
| 6.4.1.1 | Hodgkin-Lymphome | 140 |
| 6.4.1.2 | Non-Hodgkin-Lymphome | 141 |
| 6.4.2 | Leukämien | 144 |
| 6.4.2.1 | Akute lymphatische Leukämie (ALL) | 144 |
| 6.4.2.2 | Akute myeloische Leukämie (AML) | 146 |
| 6.4.2.3 | Chronische myeloische Leukämie (CML) | 147 |
| 6.4.2.4 | Stammzelltransplantation..... | 149 |
| 7 | EMPFEHLUNGEN ZU AUSGEWÄHLTEN TUMORENTITÄTEN BEI MÄNNERN | 151 |
| 7.1 | HODENTUMORE | 151 |
| 7.2 | SOLIDE TUMORE | 155 |
| 7.3 | HÄMATOLOGISCHE NEOPLASIE | 158 |
| 8 | MALIGNER ERKRANKUNGEN IM KINDES- UND JUGENDALTER | 162 |
| 8.1 | EPIDEMIOLOGIE VON MALIGNOMEN IM KINDESALTER | 162 |
| 8.2 | RISIKOFAKTOREN FÜR EINE SPÄTERE FRUCHTBARKEITSBEEINTRÄCHTIGUNG | 163 |
| 8.3 | VORGEHEN | 166 |
| 8.4 | BESONDERHEITEN DER FERTILITÄTSPROTEKTION BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT EINER KREBSERKRANKUNG | 167 |
| 9 | PSYCHOLOGISCHE UND ETHISCHE ASPEKTE DES FERTILITÄTSEHALTS | 169 |
| 9.1 | BEDEUTUNG DER ERKRANKUNG FÜR DIE FERTILITÄT | 169 |
| 9.2 | HALTUNGEN ZUR FERTILITÄTS-PRÄSERVATION | 170 |
| 9.3 | ERFAHRUNGEN MIT DER BERATUNG | 170 |
| 9.4 | ETHISCHE ASPEKTE | 172 |
| 9.5 | FORSCHUNGSDEFIZITE | 174 |
| V. | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 176 |
| VI. | TABELLENVERZEICHNIS | 177 |
| VII. | LITERATURVERZEICHNIS | 178 |
| VIII. | ANHANG | 222 |
| | INTERESSENKONFLIKTE | 222 |
| | SOP VORGEHEN BEI KONTAKT MIT EINER PATIENTIN/EINEM PATIENTEN VOR EINER FERTILITÄTSREDUZIERENDEN THERAPIE UND NICHT ABGESCHLOSSENER FAMILIENPLANUNG | 240 |
| | SOP FERTILITÄTSEHALT: AUFKLÄRUNGSBOGEN FRAUEN | 248 |
| | SOP FERTILITÄTSEHALT: AUFKLÄRUNGSBOGEN MÄNNER | 250 |
| | SOP FERTILITÄTSEHALT: AUFKLÄRUNGSBOGEN FRAUEN + MÄNNER | 252 |

I. Vorwort

Fortschritte der Reproduktionsmedizin einerseits und der Therapie maligner Erkrankungen andererseits haben nicht nur den Betroffenen neue Perspektiven im Hinblick auf Nebenwirkungsmanagement und Überleben eröffnet, sondern auch neue Wege zum Fertilitätserhalt vor einer zytotoxischen Therapie oder zur Fertilitätswiederherstellung nach überstandener Tumorerkrankung. Aufgrund der Optimierung der medikamentösen, systemischen (Chemotherapie, zielgerichteter Therapien) und der lokoregionalen Therapie (Operation, Strahlentherapie) hat sich die Überlebensrate bei malignen Erkrankungen signifikant verbessert. Die Therapien führen jedoch sehr häufig zu einer partiellen oder kompletten Schädigung der Gonadenfunktion bei beiden Geschlechtern mit dem möglichen Einhergehen eines Verlustes der Keimzellen. Die mögliche gonadale Schädigung hängt dabei vor allem vom Alter der Patient/-in (höheres Alter bedeutet höheres Risiko zum Fertilitätsverlust), der Art, der Dosis und der Dauer der medizinischen Therapie und Strahlentherapie ab.

Unter dem Eindruck einer lebensbedrohenden Erkrankung scheint für Nichtbetroffene die Sorge um die eigene spätere Fruchtbarkeit unbedeutend. Für die Patienten selber wird jedoch die Möglichkeit einer später therapierefraktären Infertilität von Frauen und Männern als ähnlich belastend eingestuft wie die maligne Erkrankung selbst. Die vorzeitige ovarielle Insuffizienz bei einer Frau oder die Zeugungsunfähigkeit beim Mann mit Kinderwunsch sind sowohl für die Betroffenen als auch ihre Partner eine extrem belastende Situation. Dies verhindert häufig die Rückkehr in ein „normales Leben“ nach der onkologischen Therapie und reduziert deutlich die Lebensqualität. Die Betroffenen fühlen sich zweifach bestraft: einmal durch die Erkrankung, zum anderen durch die Infertilität.

Konzepte zum Erhalt der Fertilität und die Beratung darüber müssen integraler Bestandteil onkologischer Behandlungen von Präpubertären oder Patienten/-Innen im reproduktiven Alter sein. Dies vor dem Hintergrund, dass inzwischen gut etablierte fertilitätsprotektive Techniken existieren, die eine realistische Chance auf eine spätere Schwangerschaft bieten.

Ziel der S2k-Leitlinie ist es, Handlungsempfehlungen für die Beratung und den Einsatz von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei präpubertären Mädchen und Jungen sowie für Patienten/-innen im reproduktiven Alter unter Berücksichtigung ihrer Lebensumstände, der geplanten onkologischen Therapie und ihres individuellen Risikoprofils zu geben. Die Leitlinie soll es den behandelnden Ärztinnen und Ärzten im klinischen Alltag ermöglichen, die zur Verfügung stehenden Maßnahmen des Fertilitätserhalts mit den Patientinnen und Patienten fundiert zu besprechen. Diese Leitlinie bietet daher einen Überblick über die bestehenden Möglichkeiten des Fertilitätserhalts bei Frauen und Männern, sowie über das Vorgehen bei ausgewählten

Tumorentitäten. Die Versorger auf diesem Gebiet- allen voran die Ärztinnen und Ärzte- sollen sich in ihrem Vorgehen an der Leitlinie orientieren.

Gemeinsam mit der/dem Patienten/-in können anhand des onkologischen Risikoprofils fertilitätserhaltende Maßnahmen besprochen und die geeignetste Optionen ausgewählt und durchgeführt werden.

Schwierig bei der Erarbeitung dieser Leitlinie war es, dass zu den meisten onkologischen Erkrankungen und insbesondere zu moderneren zytotoxischen Therapien (prospektive, randomisierte) Studien fehlen. Es liegen zu einigen Tumorentitäten einige Kohorten-Beobachtungen von Einzelzentren und kleinzahlige retrospektive Studien vor, die ebenfalls unterschiedliche Aspekte bearbeitet haben. Somit ist die Leitlinie auf der besten derzeit vorhandenen Erkenntnismöglichkeit ohne systematische professionelle Gesamtliteraturrecherche erstellt worden und ist überwiegend als koordinierte Expertenmeinung und Expertenkonsens anzusehen.

Wir danken dem Leitlinien-Sekretariat der DGGG für seine formale Beratung, sowie den beteiligten Fachgesellschaften und ihren ehrenamtlich tätigen Vertreterinnen und Vertretern ganz besonders für ihr Engagement zur Erstellung dieser Leitlinie. Alle Beteiligten haben sich nach bestem Wissen und Gewissen bei eingeschränkter Datenlage bemüht, die verfügbaren Informationen zur Beratung und den Einsatz von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen zusammen zu stellen, um deren Anspruch auf bestmögliche Versorgung für betroffene Patienten/-innen zu gewährleisten. Es besteht weiterhin großer Forschungsbedarf, um in zukünftiger Überarbeitung die Erkenntnisgrundlage zu verbessern; wir sind aufgefordert hier kontinuierlich weiter daran zu arbeiten.

Stellvertretend für die Leitlinienautor/-innen, Mandatsträger/-innen und die beteiligten Fachgesellschaften

Prof. Ralf Dittrich
(DGGG)

Prof. Sabine Kliesch
(DGU)

PD Dr. Andreas Schüring
(DGRM)

Leitlinienkoordinatoren

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2017-5-1

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)

Amsterdamer Weg 78

44269 Dortmund

Telefon: +49 (0) 231/ 56 76 31 81

Telefax: +49 (0) 231/ 9 06 24 51

geschaeftsstelle@repromedizin.de

<http://www.repromedizin.de/>

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) e. V

Uerdinger Str. 64

40474 Düsseldorf

Telefon: +49 (0) 211/5160960

Telefax: +49 (0) 211/51609660

info@dgu.de

<http://www.urologenportal.de/>

In Repräsentanz durch die Präsidentin der DGGG

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel
Universität Regensburg
Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
St. Hedwig-Krankenhaus Barmherzige Brüder
Steinmetzstr. 1-3
D-93049 Regensburg

In Repräsentanz durch die DGRM

Prof. Dr. Hans-Christian Schuppe
Bereich Andrologie
Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie
und Andrologie
Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH
- Standort Gießen -
Justus-Liebig-Universität Giessen
Gaffky Str. 14
D-35392 Giessen

In Repräsentanz durch die DGU

Prof. Dr. Maurice-Stephan Michel
Universitätsklinikum Mannheim
Klinik für Urologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
D-68167 Mannheim

Leitlinienkoordinator/in / Ansprechpartner/in

Der hier genannten Koordinatoren haben maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Dittrich (DGGG)

Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131 85-33553

Fax: +49 (0) 9131 85-85-33456

ralf.dittrich@uk-erlangen.de

www.reproduktionsmedizin.uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Sabine Kliesch (DGU)

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Abteilung für Klinische Andrologie

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1, D-11

48149 Münster

Telefon: +49 (0) 2 51 / 83 - 5 60 96

Fax: +49 (0) 251 / 83 - 5 60 93

kliesch@ukmuenster.de

www.andrologie.ukmuenster.de

PD Dr. med. Andreas Schüring (DGRM)

UKM Kinderwunschzentrum Münster

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1, D-11

48149 Münster

Telefon: +49 (0) 251 / 83 – 58280

Fax: +49 (0)2 51 / 83 - 56497

andreas.schuering@ukmuenster.de

www.kinderwunschzentrum.ukmuenster.de

Leitliniensekretariat

Dr. med. Laura Lotz

Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131 85-33553

Fax: +49 (0) 9131 85-85-33456

laura.lotz@uk-erlangen.de

www.reproduktionsmedizin.uk-erlangen.de

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG dieser Leitlinie zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor/in:

| Autor/in | AWMF-Fachgesellschaft |
|-----------------------------------|--|
| Prof. Dr. rer. nat. Ralf Dittrich | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) |
| Prof. Dr. med. Sabine Kliesch | Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) |
| PD Dr. med. Andreas Schüring | Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM) |

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisation / Verein haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

| DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|---|
| AG PRlo der DKG |
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie e.V. (AGE) |
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) |
| Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. (AG) |
| Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie e.V. (AIO) |
| Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie e.V. (PSO) |
| Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V. (AGRBM) |
| Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) |
| Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e.V. (AUO) |
| Beratungsnetzwerk Kinderwunsch Deutschland e.V. (BKID) |
| Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) |
| Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BVDP) |

| DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|--|
| Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO) |
| Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V. (BRZ) |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) |
| Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA) |
| Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG) |
| Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE) |
| Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF) |
| Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) |
| Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) |
| Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) |
| Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie e.V. (DGKED) |
| Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) |
| Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK) |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP) |
| Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) |
| Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFPG) |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) |
| Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM) |
| Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) |
| Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft e.V. (DGSMTW) |
| Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) |
| Fertiprotekt Netzwerk e.V. |
| Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) |

| DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|--|
| Klinische Forschergruppe für Reproduktionsmedizin e.V. |
| Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (OEGGG) |
| Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) |

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

| AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|---|
| Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.(FSH) |

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:

| Autor/in Mandatsträger/in | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|-------------------------------------|--|
| Dr. med. Magdalena Balcerek | Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) |
| Ramona Beck | Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. |
| Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann | Experte |
| Dr. med. Karolin Behringer | Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) |
| Prof. Dr. med. Anja Borgmann-Staudt | Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ); Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) |
| Dr. rer. nat. Dunja M. Baston-Büst | Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM) |
| Dr. med. Wolfgang Cremer | Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) |
| Dr. med. Christian Denzer | Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED) |
| PD Dr. med. Thorsten Diemer | Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) |
| Prof. Dr. rer. nat. Ralf Dittrich | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) |

| Autor/in Mandatsträger/in | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|-----------------------------------|---|
| Dipl.-Psych. Dr. phil. Almut Dorn | Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) |
| Prof. Dr. med. Tanja Fehm | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) |
| Dr. med. Rüdiger Gaase | Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) |
| Prof. Dr. med. Ariane Germeyer | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF) |
| Dr. rer. med. Kristina Geue | Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie e.V. (PSO) |
| PD Dr. med. Pirus Ghadjar | Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) |
| Dr. med. Maren Goeckenjan | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF) |
| Prof. Dr. rer. nat. Martin Götte | Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE) |
| Dr. med. Dagmar Guth | Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO) |
| Prof. Dr. med. Berthold P. Hauffa | Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie e.V. (DGKED) |
| Prof. Dr. med. Ute Hehr | Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) |
| Prof. Dr. med. Franc Hetzer | Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK) |
| Dr. rer. nat. Jens Hirchenhain | Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V. (AGRBM) |
| Dr. med. Wilfried Hoffmann | Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin e.V. (ASORS) |
| Dipl.-Psych. Beate Hornemann | Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie e.V. (PSO) |
| Dr. med. Andreas Jantke | Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V. (BRZ) |
| Prof. Dr. med. Heribert Kantenich | Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH) |
| Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn | Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA); Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft e.V. (DGSMTW) |
| Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel | Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE) |

| Autor/in Mandatsträger/in | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|------------------------------------|--|
| Prof. Dr. med. Sabine Kliesch | Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU); Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e.V. (AUO) |
| Prof. Dr. med. Matthias Korell | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie e.V. (AGE) |
| Prof. Prim. Dr. Sigurd Lax | Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP); Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BVDP) |
| Dr. rer. nat. Jana Liebenthron | Fertiprotekt Netzwerk e.V. |
| Dr. med. Laura Lotz | Leitliniensekretärin |
| Prof. Dr. med. Michael Lux | Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) |
| Dr. med. Julia Meißner | Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) |
| Prof. Dr. med. Oliver Micke | AG PRlo der DKG |
| Najib Nassar | Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V. (BRZ) |
| Prof. Dr. med. Frank Nawroth | Fertiprotekt Netzwerk e.V. |
| PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff | Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V. (AGRBM) |
| Prof. Dr. med. Falk Ochsendorf | Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG) |
| PD Dr. Patricia G. Oppelt | Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. (AG) |
| Prof. Dr. med. Jörg Pelz | Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) |
| Prof. Dr. med. Beate Rau | Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) |
| PD Dr. med. Nicole Reisch | Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) |
| Dr. med. Dorothea Riesenbeck | Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) |
| Prof. Dr. rer. nat. Stefan Schlatt | Klinische Forschergruppe für Reproduktionsmedizin e.V. |
| PD Dr. Andreas Schüring | Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM) |
| Dr. med. Roxana Schwab | Experte |

| Autor/in Mandatsträger/in | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|--|---|
| Dip.-Psych. Annekathrin Sender | Experte |
| PD Dr. med. Friederike Siedentopf | Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFPG) |
| Dr. phil. Petra Thorn | Beratungsnetzwerk Kinderwunsch Deutschland e.V. (BKID) |
| Dr. med. Steffen Wagner | Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO) |
| Prof. Dr. med. Ludwig Wildt | Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE); Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (OEGGG) |
| Prof. Dr. med. Pauline Wimberger | Experte |
| PD Dr. sc. hum. Tewes Wischmann, Dipl.-Psych | Beratungsnetzwerk Kinderwunsch Deutschland e.V. (BKID) |
| Prof. Dr. med. Michael von Wolff | Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) |

Die Moderation der Leitlinie wurde dankenswerterweise von Dr. Markus Follmann (AWMF-zertifizierter Leitlinienberater/-moderator) übernommen.

Folgend genannte AGs/Fachgesellschaften/Organisationen/Vereine wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt. Es wurde jedoch auf die Anfrage nicht zeitnah reagiert und somit konnten keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung berücksichtigt werden.

Tabelle 5: Weitere nicht beteiligte Fachgesellschaften

| |
|--|
| Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) |
| Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO-V) |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) |
| Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH) |
| Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV) |
| Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH) |
| Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP) |
| Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG) |

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienprogramm



| | | |
|---|---|--|
| Präsidentin und Vorstand der DGGG Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel | | |
| Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann | Leitliniensekretariat Dr. Paul Gaß, Marion Gebhardt, Christina Fuchs | |
| Stellv. Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer | Ehrenvorsitzende Prof. Dr. Dietrich Berg Prof. Dr. Rolf Kreienberg | |
| Delegierte der DGGG Leitlinienkommission | | |
| Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortman Prof. Dr. Tanja Fehm | Wiederherstellende und plastische Gynäkologie PD Dr. Max Dieterich Dr. Hermann Zoche | Operative Gynäkologie Prof. Dr. Uwe Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer |
| Reproduktionsmedizin Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Wolfgang Würfel | Gynäkologische Endokrinologie Prof. Dr. Ludwig Kiesel Prof. Dr. Petra Stute | Urogynäkologie Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler |
| Pränatalmedizin Prof. Dr. Franz Kainer Prof. Dr. Ulrich Gembruch | Konservative Gynäkologie PD Dr. Friederike Siedentopf Prof. Dr. Matthias David | Geburtsmedizin Prof. Dr. Holger Stepan Prof. Dr. Frank Louwen |
| Junges Forum Dr. Julian Puppe Lena Gabriel | BLFG Prof. Dr. Michael Untch Dr. Hermann Zoche | BVF Dr. Christian Albring (Präsident) Claudia Halstrick (Justiziarin) |
| Österreichische Vertretung (OEGGG) Prof. Dr. Karl Tamussino Prof. Dr. Hanns Helmer | | Schweizerische Vertretung (SGGG) Prof. Dr. Daniel Surbek Prof. Dr. René Hornung |

Stand: September 2017 <http://www.dggg.de/leitlinien> © DGGG, SGGG und OEGGG 2017

<https://www.dggg.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissionen/>

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramms der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Marion Gebhardt, Christina Fuchs

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de

<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 10.000 €. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen, Literaturrecherchen, Methodikern, Konsensuskonferenzen usw.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No.015/082, November 2017). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenkonflikterklärung** nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit Evidenztabellen eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Publikation mehr.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel Interessenkonflikte.

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 6: Verwendete Abkürzungen

| | |
|---------------------------|--|
| µl | Mikroliter |
| 5-JÜR | 5-Jahresüberlebensrate |
| ABVD | Docorubicin, Bleomyccin, Vinblastin, Dacarbazin |
| AC | Doxorubicin, Cyclophosphamid |
| AEH | Atypische Endometriumhyperplasie |
| AFC | Antral Follicle Count |
| ALL | Akute Lymphatische Leukämie |
| AMG | Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) |
| AMH | Anti-Müller-Hormon |
| AML | Akute myeloplastische Leukämie |
| ART | Assisted Reproductive Technologies |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| BCNU | Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea) |
| BEACOPP | Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison |
| BOT | Borderlinetumor |
| CAF | Cyclophosphamide, Adriamycin, Fluorouracil |
| CCNU | Lomustin (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea) |
| CEF | Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-Fluorouracil |
| ChIVPP/EVA hybrid COPP | Chlorambucil, Vinblastin, Procarbazine, Prednison/Etoposid, Vincristin, Doxorubicin |
| CHOP | Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon |
| CI | Konfidenzintervall |
| cm | Zentimeter |
| CMF | Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil |
| CML | Chronische myeloische Leukämie |
| CVP | Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison |
| d.h. | das heißt |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |

| | |
|---------|--|
| DSF | krankheitsfreie Überlebensrate (Disease Free Survival) |
| EC | Epirubicin, Cyclophosphamid |
| ESD | effektive sterilisierende Dosis |
| FDA | Food und Drug Administration |
| FDA | Food und Drug Administration |
| FOLFOX | Folinsäure (Leucovorin), 5-Fluorouracil, Oxaliplatin |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GnRH | Gonadotropin-releasing Hormon |
| GnRHa | Gonadotropin-Releasing-Hormon- Agonisten |
| Gy | Gray |
| HCG | humanes Choriongonadotropin |
| HL | Hodgkin-Lymphom |
| ICSI | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| IMRT | Intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| IU | Internationale Einheit |
| IVF | In-vitro-Fertilisation |
| LH | luteinisierendes Hormon |
| LJ | Lebensjahre |
| LWK | Lendenwirbelkörper |
| MACOP-B | Methotrexat, Leucovorin (folinic acid), Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Prednison, Bleomycin |
| Mio. | Million |
| MOPP | Mechlorethamin, Vincristin (Oncovin), Procarbazin, Prednison |
| MVPP | Mustin, Vinblastin, Procarbazin, Prednisolon |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| OR | Odds-Ratio |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PEB | Cisplatin, Etoposid, Bleomycin |
| POI | Prämatüre Ovarialinsuffizienz |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |

| | |
|---------|---|
| RLA | Retroperitoneale Lymphadenektomie |
| RR | Relatives Risiko |
| RTR | Residualtumorresektion |
| RTR | Residualtumorresektion |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| TAC | Paclitaxel (Taxol), Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid |
| TAC | Paclitaxel (Taxol), Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid |
| TBI | Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation) |
| TBI | Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation) |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitoren |
| VACOP-B | Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin |
| VAPEC-B | Vincristin, Doxorubicin (Adriamycin), Prednison, Etoposid, Cyclophosphamid, Bleomycin |
| VEEP | Vincristin, Etoposid, Epirubicin, Prednisolon |
| z.B. | zum Beispiel |

III. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Aufgrund der Optimierung der medikamentösen, systemischen (Chemotherapie, zielgerichteter Therapien) und der lokoregionalen Therapie (Operation, Strahlentherapie) hat sich die Überlebensrate bei malignen Erkrankungen signifikant verbessert, allerdings führen die onkologischen Therapien sehr häufig zu einer partiellen oder kompletten Schädigung der Gonadenfunktion beider Geschlechter mit dem möglichen Einhergehen eines Verlustes der Keimzellen.

Die vorzeitige ovarielle Insuffizienz bei einer Frau mit Kinderwunsch oder die Zeugungsunfähigkeit beim Mann mit Kinderwunsch sind sowohl für die Betroffenen als auch ihre Partner eine sehr belastende Situation. Daher müssen Konzepte zum Erhalt der Fertilität und die Beratung darüber integraler Bestandteil onkologischer Behandlungen von Präpubertären oder Patienten/-Innen im reproduktiven Alter sein.

Allerdings fühlen sich Patienten /-innen bezüglich des drohenden Fertilitätsverlustes und der Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes nicht genügend informiert. Im Bereich des Fertilitätserhaltes ist eine Flut an Informations- und Aufklärungsmaterialien erhältlich, deren Qualität überwiegend als unzureichend bewertet wird.

Aus diesem Grund bietet diese S2k-Leitlinie verständliche, einheitliche, neutrale und umfassende Informationen für Ärzte und potenzielle Betroffenen sowie auch für deren Angehörige.

Fragestellung und Ziele

Die Zielorientierung der Leitlinie beinhaltet Handlungsempfehlung für die Beratung und Anwendung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei Präpubertären und Patienten/-innen im reproduktiven Alter unter Berücksichtigung ihrer Lebensumstände und ihres Risikoprofils. Die Leitlinie soll zur Unterstützung der Einbindung der Patienten/-innen in Therapieentscheidungen unter Berücksichtigung ihrer individuellen fertilitätserhaltenden Bedürfnisse und Perspektiven dienen. Hierdurch soll eine flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung der Patienten/-innen, dabei auch konkretes Hinwirken auf Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfsgerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung gewährleistet werden. Durch die Umsetzung dieser Ziele sollen mittel- und langfristig die Erfüllung des Kinderwunsches nach überstandenen onkologischen Therapien und die Lebensqualität der Patienten/-innen erhöht werden.

Versorgungsbereich

- ➔ Ambulanter Versorgungssektor
- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Teilstationäre Versorgungssektoren

Patienten/innenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an alle Präpubertären und Patienten/-innen im reproduktiven Alter, die sich aufgrund einer malignen Erkrankung einer gonadotoxischen Behandlung unterziehen müssen.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der ambulanten und/oder stationären Versorgung von Patientinnen und Patienten, die einer gonadotoxischen Therapie bedürfen, befasst sind.

- ➔ Hier sind vor allem zu nennen: Gynäkologen, Reproduktionsmediziner, Andrologen, Urologen, Onkologen, Radioonkologen, Allgemeinmediziner, Pädiater, Pathologen, Psychoonkologen.
- ➔ Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände,
- ➔ Interessensvertretung der Frauen und Männer (Patienten- und Selbsthilfeorganisationen),
- ➔ Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene,
- ➔ Kostenträger,
- ➔ (Fach-)Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Externe Begutachtung

Es fand keine externe Begutachtung der Leitlinie statt.

Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

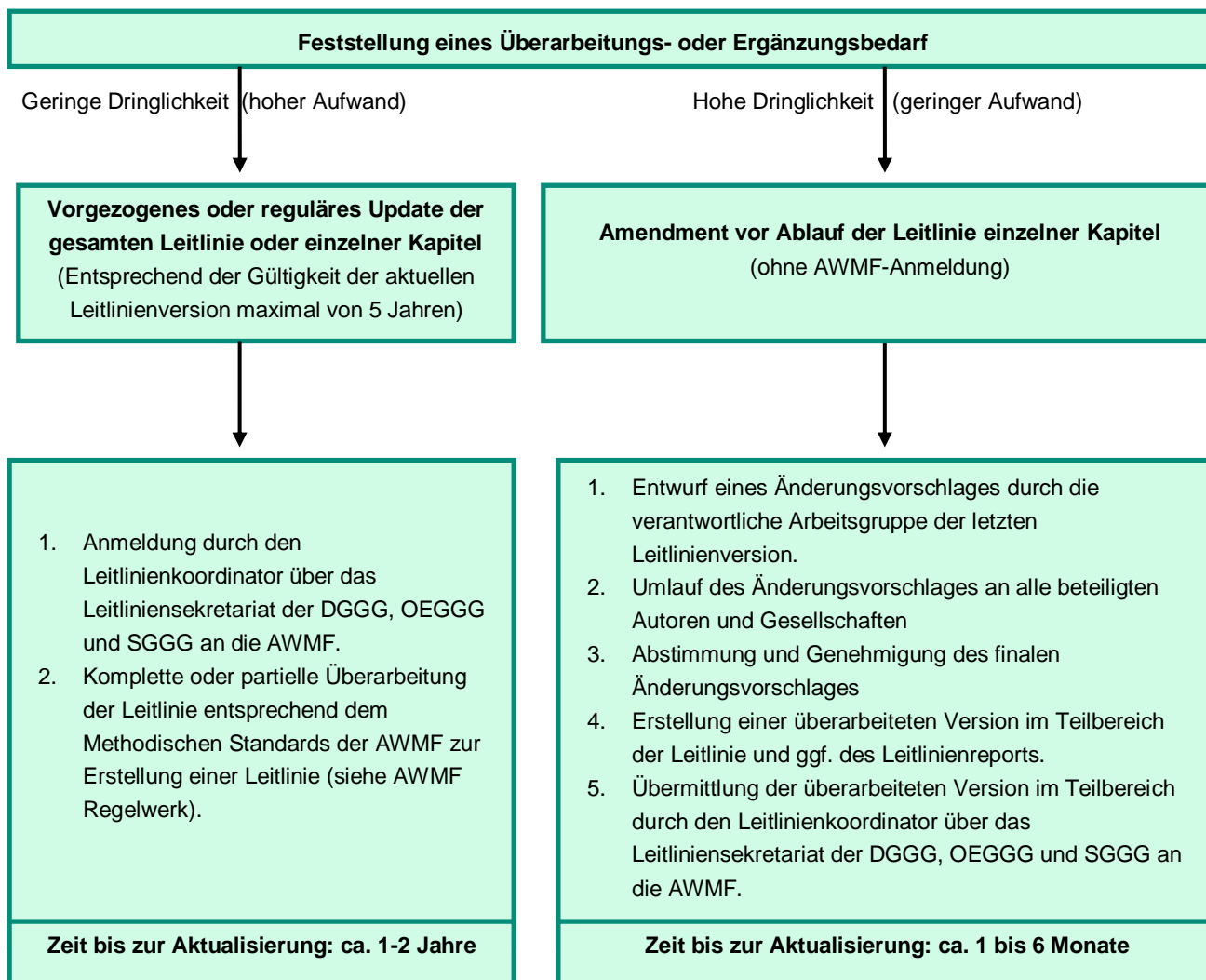
Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im September 2017 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.11.2017 bis 31.10.2020. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

10.9.2020: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.9.2022

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführende Autoren der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welcher Sie in Kapitel Leitliniendokumente finden. Des weitern befindet sich im Anhang ein standardisiertes Vorgehen (SOP) bei Kontakt mit einer Patientin/ einem Patienten vor einer fertilitätsreduzierenden Therapie und nicht abgeschlossener Familienplanung und entsprechende Aufklärungsbögen für Frauen und Männer über fertilitätserhaltende Maßnahmen. Die SOPs, die in Kooperation mit der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt wurden, können im klinischen Alltag als Vorlage für die Aufklärung und die Dokumentation genutzt werden. Die Dokumente sind schreibgeschützt, erlauben aber den Eintrag des jeweiligen Ansprechpartners im Fortpflanzungszentrum der Klinik und die Eingabe des Kliniklogos.

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Literaturrecherche

Die wissenschaftlichen Grundlagen der Ausführungen in dieser Leitlinie wurden von den Leitlinienkoordinatoren zusammen mit den beteiligten Mandatsträgern erarbeitet. Dabei haben die Autoren/-innen (s. Tab.1 und 4) auf die vorhandenen wissenschaftlichen Artikel der internationalen medizinischen Fachzeitschriften und einschlägigen Handbücher zurückgegriffen. Die jeweiligen Recherchen zur Erstellung der Einzelkapitel wurden von den Autoren/-innen in mehreren Datenbanken (MEDLINE/PubMed, DIMDI, Embase, Cochrane Library) durchgeführt. Dabei handelt es sich um Stichwort-getriggertes Suchen und anschließende Auswertungen, die aber nicht den Anspruch einer vollständigen systemischen Literatursuche mit Beurteilung des Evidenzgrades erfüllen. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht.

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nicht zutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

| Beschreibung der Verbindlichkeit | Ausdruck |
|---|-----------------------|
| Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit | Soll / Soll nicht |
| Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit | Sollte / Sollte nicht |
| Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit | Kann / Kann nicht |

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

Konsensusfindung –und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

| Symbolik | Konsensusstärke | Prozentuale Übereinstimmung |
|----------|--------------------------|--|
| +++ | Starker Konsens | Zustimmung von > 95% der Teilnehmer |
| ++ | Konsens | Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer |
| + | Mehrheitliche Zustimmung | Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer |
| - | Kein Konsens | Zustimmung von < 50% der Teilnehmer |

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlenden Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel Graduierung von Empfehlungen beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Formale Konsensfindung (Leitlinienreport)

Als Koordinatoren zur Leitlinienerstellung wurden Herr Prof. Dr. R. Dittrich (Erlangen, DGGG), Frau Prof. Dr. S. Kliesch (Münster, DGU) und Herr PD. Dr. Andreas Schüring (Münster, DGRM) benannt. Das Leitlinienprojekt wurde am 01.05.2015 durch Herrn Prof. Dr. M.W. Beckmann bei der AWMF angemeldet. Die relevanten zu beteiligenden Fachgesellschaften wurden mit der Bitte um Mitarbeit bei der Leitlinienerstellung bzw. Benennung eines offiziellen Mandatsträgers angeschrieben. 39 Mandatsträger und Stellvertreter wurden durch ein schriftliches Mandat als Fachvertreter über die Vorstände der beteiligten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften benannt.

Die Leitlinienkoordinatoren erstellten vorerst ein Inhaltsverzeichnis, das alle für den Fertilitätserhalt relevanten Kapitel abdecken sollte. Dieses wurde der Leitliniengruppe mit der Bitte um Prüfung und ggfs. Rückmeldung zur Kenntnis gegeben. Aus zeitökonomischen und finanziellen Gründen erfolgte die Kommunikation innerhalb der Leitliniengruppe überwiegend elektronisch. Zur Erstellung und Ausarbeitung der einzelnen Kapitel wurden von den Leitlinien-Koordinatoren alle Mandatsträger um Mithilfe gebeten, sowie Kollegen, die auf dem entsprechenden Gebiet besonders aktiv sind hinzugezogen. Grundlage des Leitlinientextes bildeten eine ausführliche Literaturrecherche und die Expertise des jeweiligen Autors. Für die gynäkologischen Tumoren (maligne Ovarialkarzinome, das Zervixkarzinom und das Endometriumkarzinom) und das Mammakarzinom existieren bereits S3-Leitlinien. Um keine Diskrepanzen zwischen den Leitlinien zu haben, wurde zwischen den Leitlinienkoordinatoren der S3-Leitlinien und den Koordinatoren der S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt in Rahmen einer Telefonkonferenz übereinstimmend beschlossen, die entsprechenden Statements, Empfehlungen und Hintergrundtexte aus der S3-Leitlinie in die S2k-Leitlinie zu übernehmen, um dem Leser die Möglichkeit zu geben, die verschiedenen Tumorentitäten auch hier einheitlich dargestellt zu bekommen. Die original übernommenen Statements und Empfehlungen sind entsprechend markiert und wurden in der Konsensuskonferenz der S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei malignen Erkrankungen nochmals abgestimmt. Hier ergab sich eine 100%ige Übereinstimmung. Bei Überarbeitung der S3-Leitlinien werden auch zeitnah die entsprechenden Statements und Empfehlungen in der S2k-Leitlinie überarbeitet.

Durch den Koordinator Herrn R. Dittrich und Frau L. Lotz wurde ein Manuskript, bestehend aus den einzelnen durch die jeweiligen Experten verfassten Kapiteln mit den dazugehörigen Statements und Empfehlungen erstellt und im Layout redaktionell vereinheitlicht. Das Manuskript wurde mehrfach an alle Mitglieder zur Diskussion / Korrektur des Leitlinienkommittees zirkuliert.

Die Statements und Empfehlungen wurden in insgesamt vier Konsensuskonferenzen interdisziplinär abgestimmt, die von dem AWMF zertifizierten, unabhängigen Leitlinienberater Dr. M. Follmann moderiert wurden. Im Vorfeld erfolgte vor jedem Konsenstreffen eine Vorabstimmung online mit Hilfe des Softwaretools

„SurveyMonkey“. Hier konnten alle Mitglieder der Leitliniengruppe Änderungsvorschläge zu den Statements und Empfehlungen abgeben, die anschließend gesammelt und im Rahmen der Konsensuskonferenzen diskutiert und abgestimmt wurden.

Bei den Konsensuskonferenzen, die am 16.04.2016, 23.07.2016, 24.09.2016 (ohne Moderation durch Herrn Follmann) und 10.12.2016 im Haus der DGGG in Berlin stattfanden, wurden die Statements und Empfehlungen der Leitlinie nach einem moderierten, formalen Konsensverfahren gemeinsam konsentiert. Der nominale Gruppenprozess gestaltet sich wie folgt:

Im Vorfeld:

- Festlegung von Zielen, Vorgehensweise, Abstimmungsverfahren, Tagungsort
- Einladung aller an der Konsentierung Beteiligten
- Vorabstimmung der Statements und Empfehlungen online
- Unabhängige Moderation

Tischvorlage: Leitlinienmanuskript und Statements sowie Empfehlungen; Vorlage war die an alle rundgemailte Fassung der Leitlinie und Einarbeitung aller Kommentare

Ablauf:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator
- Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlungen, Statements und alle Alternativen

Das Konsentierungsprotokoll wird auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Folgende Personen haben an der Erstellung des Leitlinientextes mitgewirkt bzw. an den Konsensuskonferenzen teilgenommen: siehe [Leitliniengruppe](#).

Der Leitlinientext und die Literatur wurden durch Frau L Lotz in das „Template“ zur Leitlinienerstellung eingearbeitet. Da nicht alle Mandatsträger/-innen und Autoren/-innen der Leitliniengruppe bei allen vier Konsenstreffen anwesend sein konnten, wurde nach Abschluss der Konsensuskonferenzen das in das Template eingefügte Leitlinienmanuskript zur Durchsicht der Fließtexte und den Statements und Empfehlungen an alle Mitglieder der Leitliniengruppe versandt. Abschließend wurde die Leitlinie formal durch die Vorstände der mitherausgebenden Fachgesellschaften verabschiedet und autorisiert.

Interessenkonflikte

An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnahme an Konsensusprozessen wurde das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 8.2.2010) verschickt. Die Experten handelten bei der Darlegung möglicher Interessenkonflikte selbstverantwortlich. Die Interessenskonflikte wurden von Frau Lotz zur Veröffentlichung zusammengefasst und befinden sich in tabellarischer Form im Anhang (Tabelle 27). Eine genaue Aufschlüsselung liegt der Leitlinienkoordination vor und kann dort angefordert werden.

Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenkonflikte darstellen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, sollte nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Vor dem Hintergrund, dass gerade bei Experten häufig Interessenkonflikte jeglicher Couleur aufgrund der beruflichen Tätigkeit auftreten können, ist aus Sicht der Leitliniengruppe ein allzu rigoroser Umgang mit möglichen Interessenkonflikten nicht zielführend.

Die von den Mitgliedern der Leitliniengruppe angegebenen und selbst eingeschätzten möglichen Interessenkonflikte wurden durch das Redaktionsteam (Leitlinienkoordinatoren, Frau Lotz und Herrn Prof. Beckmann als Leitlinienbeauftragter der DGGG) gesichtet und zusammengefasst. Im Rahmen der Konsenskonferenz am 16.04.2016 erfolgte dann eine ausführliche Diskussion bezüglich des Umgangs mit den Interessenskonflikten in der gesamten Konsensusgruppe. Allen Mitarbeitern ohne Stimmrecht/Mandat (u.a. Moderation, Leitliniensekretär) wurde automatisch kein Interessenkonflikt zugeordnet. Eine reine Referententätigkeit wurde als unbedeutend gewertet. Die Fragen des AWMF Formblatts nach Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung ergaben nach Einschätzung der Konsensgruppe bei keinem Teilnehmer einen sicher bedeutsamen Interessenskonflikt.

Insgesamt konnte kein Interessenskonflikt identifiziert werden, der einen kompletten Ausschluss oder einen Ausschluss von bestimmten Fragestellungen eines Beteiligten an der Leitlinienerstellung nötig gemacht hätte.

Des Weiteren wurde auf die Verfahren der Leitlinienerstellung gemäß AWMF-Regelwerk vertraut, die einer Verzerrung im Gruppenprozess entgegenwirken wie die Aufstellung einer großen, interdisziplinären Gruppe und dem Einsetzen formaler Konsensusfindungstechniken.

1 Einleitung in die Thematik Fertilitätsprotektion bei onkologischen Erkrankungen

R. Dittrich, S. Kliesch, A. Schüring

1.1 Definition und Eingrenzungen

Die Leitlinie beinhaltet Handlungsempfehlungen für die Beratung und Anwendung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei Mädchen und Jungen sowie bei Frauen und Männern im reproduktiven Alter. Im Folgenden werden unter Mädchen und Jungen Kinder in der Lebensphase vor der Pubertät unter Einbeziehung und Zustimmung der Eltern oder den Sorgeberechtigten unter gesetzlichen Vorschriften verstanden. Unter dem Begriff Frau sind alle Frauen ab der Pubertät bis zur Menopause mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung gemeint. In der Leitlinie wird, falls nicht anderes spezifiziert, unter dem Begriff Patientin die Begriffe Frauen und Mädchen zusammengefasst. Der Begriff Patient schließt alle Männer ab der Pubertät und Jungen vor der Pubertät ein, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist.

1.2 Bedeutung und Problematik der Fertilitätsprotektion bei Krebs

Aufgrund der Optimierung der medikamentösen, systemischen (Chemotherapie, zielgerichtete Therapien) und der lokoregionalen Therapie (Operation, Strahlentherapie) hat sich die Überlebensrate bei malignen Erkrankungen signifikant verbessert. Pro Jahr werden in Deutschland insgesamt 450.000 Krebs-Neuerkrankungen registriert [1,2]. Extrapoliert man die als zuverlässig geltenden Daten des Bayerischen Krebsregisters, ergibt sich eine Anzahl von neu aufgetretenen Tumorerkrankungen per Jahr von ca. 78.000 für die Altersklasse von 0 bis 40 Jahren für die gesamte Bundesrepublik Deutschland [3]. Eine Schwangerschaft nach behandelter Krebserkrankung geht selbst bei hormonabhängigen Tumoren nicht mit einer schlechteren Prognose einher [4]. Die onkologischen Therapien führen aber häufig zu einer partiellen oder kompletten Schädigung der Gonadenfunktion bei beiden Geschlechtern mit dem möglichen Einhergehen eines Verlustes der Keimzellen.

Das Ausmaß der gonadalen Schädigung hängt dabei vor allem vom Alter der Patient/-in, sowie von der Art, der Dosis und der Dauer der medikamentösen Therapie und der Strahlentherapie ab. Zu klinischen Zeichen der durch Chemotherapie oder Radiatio induzierten Gonadotoxizität zählen Störungen der Pubertätsentwicklung, Menstruationsanomalien (Oligo-, Hypo- und Amenorrhö) bzw.

Schädigung der Spermatogenese (Passagere Azoospermie/passagere Reduktion der Spermienzahlen, dauerhafte Azoospermie), Infertilität sowie klimakterische Symptome. Neben diesen akuten Symptomen müssen auch die Langzeitfolgen eines vorzeitigen Östrogenmangels und/oder Testosteronmangels wie genitale Atrophie, Osteoporose, Gynäkomastie, viszerale Fettleibigkeit und Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen beachtet werden. Während der Therapie und auch danach (mindestens 6 bzw. besser 12 Monate) muss für eine sichere Empfängnisverhütung gesorgt werden, da die meisten gonadotoxischen Therapien zu Erbgutschäden der Keimzellen führen können. Dadurch können Fehlgeburten und Geburtsdefekte auftreten. Beachten Sie hierfür bitte die Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittelhersteller.

Unter dem Eindruck einer lebensbedrohenden Erkrankung scheint für Nichtbetroffene die Thematik der späteren Fruchtbarkeit unbedeutend. Für die Patienten/-innen selbst wird jedoch die Möglichkeit einer später therapierefraktären Infertilität als ähnlich belastend eingestuft wie die maligne Erkrankung selbst. 76 % der betroffenen Frauen und Männer wünschen sich später ein Kind [5]. Jede 7. Patient/-in wäre sogar bereit, Einbußen bei der onkologischen Sicherheit für sich in Kauf zu nehmen, wenn dadurch ein späterer Kinderwunsch erfüllt werden könnte [6]. Dadurch wird ersichtlich, dass die vorzeitige ovarielle Insuffizienz bei einer Frau oder die Zeugungsunfähigkeit beim Mann sowohl für die Betroffenen als auch für ihre Partner eine sehr belastende Situation ist. Aus Sicht vieler Patienten/Patientinnen kann dies die zukünftige Rückkehr in ein „normales Leben“ nach Abschluss der onkologischen Therapie verhindern und die spätere Lebensqualität reduzieren. Die Patienten/-innen fühlen sich zweifach benachteiligt: zum einen durch die onkologische Erkrankung, zum anderen durch die drohende Infertilität.

Daher müssen Konzepte zum Erhalt der Fertilität und die Beratung darüber integraler Bestandteil onkologischer Behandlungen von präpubertären Mädchen und Jungen oder Patienten/-innen im reproduktiven Alter sein. Dies gilt insbesondere deshalb, da zunehmend etablierte fertilitätsprotektive Techniken entwickelt wurden, die inzwischen realistische Chancen für eine Erfüllung des Kinderwunsches bieten können [7].

Im Arzt-Patienten-Gespräch ist es bislang noch nicht Standard, eine mögliche Infertilität von onkologischen Patienten/-innen zu thematisieren. In Befragungen gaben 88 % Patienten/-innen an, dass sie sich bezüglich ihrer Fertilität, eines drohenden Fertilitätsverlusts und der Möglichkeiten für einen Erhalt der Fertilität nicht genügend informiert fühlen [8]. Gründe für die lückenhafte Aufklärung seitens des behandelnden medizinischen Personals sind v.a. begrenzte Kenntnisse reproduktionsmedizinischer Zusammenhänge. Die Qualität der Informations- und Aufklärungsmaterialien zum Fertilitätserhalt wird häufig als unzureichend bewertet. In einer aktuellen Studie wird deutlich, dass ohne spezielle Schulung nur 6,7 % der

befragten Ärztinnen und Ärzte angaben, ein Gespräch mit der onkologischen Patientin über fertilitätserhaltende Maßnahmen zu führen. Nach entsprechenden Schulungsmaßnahmen erhöhte sich dieser Anteil auf 46 % [6].

Die Chance auf eine spätere Schwangerschaft oder Vaterschaft zu erhöhen, ohne die Wirksamkeit der onkologischen Therapie einzuschränken, ist das Ziel fertilitätserhaltender Maßnahmen. Die Einschätzung des Risikos einer späteren Unfruchtbarkeit sowie die verschiedenen zur Verfügung stehenden Methoden zum Erhalt der Fertilität, ihr Ablauf, ihre Chancen und Risiken müssen vor Beginn der Therapie eingehend mit der Patientin besprochen werden. Die Entscheidung, welche Methode des Fertilitätserhalts zur Anwendung kommt, ist das Ergebnis einer differenzierten Beratung und mündet in einer individuellen Entscheidung. Die Grunderkrankung selbst, das Alter der Patienten und die onkologische Einschätzung der Prognose (Art der Primärerkrankung, Vorliegen einer metastasierten Situation, Chancen für ein rezidivfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben) sind zentrale Faktoren, die bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen sind.

Eine enge Kooperation zwischen Reproduktionsmedizinern und den onkologisch tätigen Ärzten ist in der Beratungssituation unerlässlich. Die in Frage kommenden Therapieoptionen sollten interdisziplinär erörtert, mit dem/der Patienten/-innen besprochen, und nach Entscheidungsfindung zeitnah umgesetzt werden.

Dabei ist die Etablierung multidisziplinärer Strukturen in zertifizierten Zentren von zentraler Bedeutung. Sie ermöglichen die umfassende und differenzierte Beratung und bestmögliche Entscheidungsfindung im individuellen Fall.

Ziel der S2k-Leitlinie ist es, Handlungsempfehlungen für die Beratung und den Einsatz von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei präpubertären Mädchen und Jungen sowie für Patienten/-innen im reproduktiven Alter unter Berücksichtigung ihrer Lebensumstände, der geplanten onkologischen Therapie und ihres individuellen Risikoprofils zu geben. Die praxisnah angelegte Leitlinie soll es den behandelnden Ärztinnen und Ärzten im klinischen Alltag ermöglichen, die zur Verfügung stehenden Maßnahmen des Fertilitätserhalts mit den Patientinnen und Patienten fundiert zu besprechen. Sie bietet daher einen Überblick über die bestehenden Möglichkeiten des Fertilitätserhalts bei Frauen und Männern, sowie über das Vorgehen bei ausgewählten Tumorentitäten.

Konsensbasiertes Statement 1.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Beratung über Konzepte zum Erhalt der Fertilität soll unter Berücksichtigung der Lebensumstände, der empfohlenen onkologischen Therapien und des individuellen Risikoprofils ein integraler Bestandteil onkologischer Behandlungen von Patientinnen und Patienten sein

Konsensbasierte Empfehlung 1.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Einschätzung des Risikos einer möglichen Unfruchtbarkeit und die Auswahl der Methode(n) des Fertilitätserhaltes sollen interdisziplinär und rechtzeitig vor der onkologischen Therapie mit dem/der Patienten/-In besprochen werden.

1.3 Physiologie der Eizellreifung

Frauen besitzen von Geburt an einen Pool von Eizellen. Die höchste Anzahl an Eizellen im Ovar (ungefähr $6,8 \times 10^6$) liegt im 5. Monat nach Gestation vor. Danach kommt es zu keiner weiteren Proliferation der Keimzellen, sondern zu einer stetigen Atresie. Zum Zeitpunkt der Geburt liegen noch etwa 1 Mio. Eizellen vor, zum Zeitpunkt der Menarche nur noch etwa 300.000. Die Ovarialrinde enthält eine große Zahl von Primordialfollikeln, die sich mit Beginn der Geschlechtsreife zu Primär- und Sekundärfollikel entwickeln. Das in den Granulosazellen gebildete Anti-Müller-Hormon (AMH) verhindert das Wachstum einer zu großen Anzahl von Primordialfollikeln. Unter dem Einfluss von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) entwickeln sich zyklisch aus dem Pool präantraler Sekundärfollikel sonographisch sichtbare antrale Tertiärfollikel. Die Follikulogenese vom Primordial- zum Tertiärfollikel dauert ca. 3-6 Monate. Die Theca interna sezerniert zunehmend Östrogen, um das Endometrium auf die mögliche Implantation einer befruchteten Eizelle vorzubereiten. Durch den Anstieg des Hypophysenhormons luteinisierendes Hormon (LH) wird der Abschluss der 1. Reifeteilung induziert und es kommt zum Eisprung. Die Follikelreifung bis zum Eisprung dauert etwa 12-14 Tage. Nach dem Eisprung bewirkt das LH Veränderungen (sogenannte Luteinisierung) an den Granulosazellen und den Zellen der Theca interna, die den gesprungenen Follikel in eine endokrine Drüse umwandeln, den Gelbkörper (Corpus luteum) [9,10]. Die Rekrutierung mehrerer sprungreifer Tertiärfollikel wird durch die Sekretion von Inhibin aus den Granulosazellen verhindert. So entwickeln sich nur in etwa 300 – 500 Follikeln reife Eizellen, alle anderen werden atretisch. Ab dem 37. Lebensjahr beginnt eine beschleunigte Atresie der noch verbliebenen Follikel, FSH-Werte steigen kompensatorisch an. Nach der Menopause, in den entwickelten Ländern im Durchschnitt in einem Alter von 51 Jahren, verbleiben nur noch bis zu 1000 Eizellen im Ovar. Bei der heutigen Lebenserwartung von Frauen in den Industrieländern von über 80 Jahren bedeutet dies, dass nach bereits der Hälfte der Lebenserwartung die ovarielle Follikelreserve durch natürliche Alterungsprozesse stark vermindert ist. Exogene Faktoren, wie Rauchen und Alkoholkonsum können die Alterungsprozesse im Ovar beschleunigen. Im Zusammenhang mit einer gonadotoxischen Therapie, z.B. durch den Einsatz einer

medikamentösen- oder/und einer Strahlentherapie, hat dies zur Folge, dass zerstörte Follikel nicht mehr erneuert werden und es zu einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz unterschiedlichen Ausmaßes kommt.

1.4 Physiologie der Spermatogenese

Im Unterschied zum Ovar mit seinen Keimzellen, die als begrenzter und nicht expandierender Pool von Eizellen in Primordialfollikeln vorliegen, existiert im Hoden ein effizientes Stammzellsystem mit einem nahezu unbegrenzten Expansionspotential bei der Spermienproduktion. Dieses ermöglicht die kontinuierliche Generierung einer extrem hohen Spermienzahl. Neben den hämatopoetischen Stammzellen sind die spermatogonialen Stammzellen die am stärksten expandierenden Zellen im Organismus. Im gesunden Mann werden täglich bis zu 100 Mio. Spermien produziert.

Der Prozess der Spermatogenese beginnt – von den aus den Stammzellen abgeleiteten - differenzierenden Spermatogonien mit einer speziesspezifisch unterschiedlich häufigen Abfolge von Zellteilungs- und Differenzierungsvorgängen. Beim Menschen werden zwei Typen von A-Spermatogonien unterschieden: Ad- (A dark) und den Ap- (A pale) Spermatogonien. Die Ad-Spermatogonien stellen als weitgehend teilungsinaktive Zellen die eigentlichen gonadalen Stammzellen dar und bilden die regenerative Reserve des Keimepithels. Die Ap-Spermatogonien proliferieren und generieren eine hohe Anzahl an B-Spermatogonien. B-Spermatogonien sind die einzige weitere Generation prämeiotischer menschlicher Keimzellen. Die Kombination aus ruhenden Ad-Spermatogonien und den mitotisch aktiven Ap-Spermatogonien gewährt im menschlichen Hoden ein Gleichgewicht von hoher Spermienproduktion und dem Erhalt einer uneingeschränkten DNA-Integrität der Spermien.

Das Keimepithel des Hodens unterliegt der Steuerung durch den hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Regelkreis, der die weitere Reifung der Keimzellen steuert. Die pulsatile Freisetzung von GnRH (Gonadotropin-releasing Hormon) aus dem Hypothalamus und der Gonadotropine LH und FSH aus der Hypophyse beginnen in der Pubertät und initiieren zu diesem Zeitpunkt zum ersten Mal die Spermatogenese. LH und FSH gelangen über den Blutkreislauf in den Hoden und wirken dort auf ihre somatischen Zielzellen. Unter dem Einfluss insbesondere des Gonadotropins FSH mit seiner rezeptorvermittelten Wirkung auf die Sertolizellen des Hodens und im Zusammenspiel mit dem in den Leydigzellen produzierten Testosteron unter dem Einfluss des Gonadotropins LH erfolgt die weitere Differenzierung der Spermatogonien zu den Spermatozyten I. Ordnung. Diese verlassen bei Eintritt in die Prophase der Meiose die Basalmembran und durchwandern die von Sertoli-Zell-Kontakten vermittelte Blut-Hoden Schranke.

Nach Abschluss der zwei meiotischen Teilungen verbleiben die zunächst runden und dann elongierten Spermatiden im Keimepithel bis zur Freisetzung in das Lumen des Samenkanälchens. Die bei intaktem Regelkreis und funktionell intaktem endokrinen und exokrinen Kompartiment des Hodens sezernierten Androgene und gonadalen Proteine (Aktivin/Inhibin) wirken über den Blutkreislauf zurück auf den Hypothalamus und die Hypophyse und steuern über eine Feedback-Hemmung die GnRH- und Gonadotropinsekretion. Erst nach Freisetzung der elongierten Spermatiden in das Lumen erfolgt der nächste wesentliche Reifungsschritt der Spermatozoen während der Nebenhodenpassage. Sie erlangen hier ihre vollständige Motilität. Insgesamt dauert der Reifungsprozess von der Spermatogonie bis zum motilen Spermium im Menschen ca. 70 Tage [11,12].

Konsensbasiertes Statement 1.S2

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Der Spermatogenesezyklus von der Spermatogonie bis zum reifen Spermium dauert beim Menschen rund 70 Tage und wird durch den Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenregelkreis gesteuert. Es besteht durch die spermatogoniale Stammzellen eine regenerative Reserve, die in Abhängigkeit von einer erfolgten Schädigung eine Erholung der Spermatogenese prinzipiell ermöglicht.

2 Ursachen der Gonadotoxizität bei Frauen

Die Ursachen der Gonadentoxizität bei Frauen sind vielseitig und werden im Folgenden in einzelnen Kapiteln beschrieben.

2.1 Schädigungen der Gonaden durch die operative Therapie

Je nach Radikalität der operativen Maßnahme kommt es bei gynäkologisch onkologischen Erkrankungen durch komplette oder teilweise Entfernung des Uterus und/oder der Ovarien zur Sterilität. Bei Kinderwunsch kann je nach Stadium der onkologischen Erkrankungen eine fertilitätserhaltende Operationstechnik nach Abwägen von Nutzen und Risiko diskutiert werden. Auf das fertilitätserhaltende operative Vorgehen wird bei den einzelnen Tumorentitäten im Kapitel 4.1. eingegangen.

2.2 Gonadotoxizität durch Chemotherapie

M. von Wolff

Eine Chemotherapie kann auf die gonadale Funktion wirken durch

- a) eine Schädigung der hypothalamisch-hypophysären-Ovarachse und uterinen Funktion,
- b) eine Schädigung der ovariellen Gefässe oder anderer ovarieller Zellen,
- c) eine direkte Schädigung der Follikel und Oozyten.

Ad a) Im Gegensatz zu einer Radiotherapie scheint eine Chemotherapie die hypothalamisch-hypophysäre Funktion nicht zu schädigen. Gleiches gilt für die uterine Funktion [13].

Ad b) Infolge von Chemotherapien finden sich im Ovar Fibrosierungen im kortikalen Stroma und Schädigungen einzelner kortikaler Kapillaren, in deren Versorgungsgebiet keine Primordialfollikel mehr nachweisbar sind [14,15]. Welche Chemotherapeutika zu einer Gefässschädigung führen ist nicht sicher bekannt. Relativ sicher ist, dass Anthrazykline [16], wie Doxorubicin [17] einen Effekt auf die Gefässe haben.

Ad c) Eine direkte Schädigung der Follikel und Oozyten kann auf einer Zunahme des oxidativen Stresses, z.B. durch Cyclophosphamid [18] und einer Schädigung des Zytoskeletts, z.B. durch Taxane [19] beruhen, die zu einer vermehrten Apoptose der Follikel führen. Am relevantesten für die Abnahme der Follikelpools dürfte der Effekt auf die DNA, z.B. durch Alkylanzien, wie Cyclophosphamid, sein. Alkylanzien führen Alkylgruppen in die DNA ein, interferieren dadurch mit der biologischen DNA-Methylierung als enzymatischem Prozess und können Erbinformationen nachhaltig verändern. In höheren Konzentrationen führen sie zu Strangbrüchen der DNA. Diese Effekte setzen eine Überwindung der Blut-Follikelschranke voraus [20].

Die gonadale Toxizität der einzelnen Chemotherapeutika hängt von deren Wirkmechanismus, der Dosierung, der Therapiedauer, der Applikationsform, der Begleitbehandlung wie einer simultanen Radiotherapie oder einer Ovar-destruierenden Operation, dem Alter der Patientin und der individuellen Disposition ab. Des Weiteren ist der Effekt einer Chemotherapie abhängig von der Kombination bzw. Sequenz der einzelnen Chemotherapeutika. Aufgrund dieser Komplexität ist es nur eingeschränkt möglich, Toxizitäten einzelner Chemotherapeutika zu definieren und zu addieren und somit deren Gesamteffekt auf die Gonaden abzuschätzen. Vielmehr ist es erforderlich, den Effekt von vorgegeben, etablierten Chemotherapie-Schemata in Abhängigkeit vom Alter der Patientin zu evaluieren. Zielkriterien sind u.a. die Amenorrhö-Rate oder die Regelmässigkeit des posttherapeutischen Menstruationszyklus (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ovartoxische Wirkung verschiedener Chemotherapeutika (modifiziert nach [21,22])

| Risiko | Regime/Substanz |
|--|---|
| Hohes Risiko (> 80%iges Risiko für eine permanente Amenorrhö) | <ul style="list-style-type: none"> ➔ CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≥ 40 Jahre ➔ Konditionierung für Stammzelltransplantation (insbesondere Alkylantien-basierte myeloablative Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan) ➔ BEACOPP x 6-8 bei Frauen > 35 Jahre |
| Intermediäres Risiko (40-60%iges Risiko für eine permanente Amenorrhö) | <ul style="list-style-type: none"> ➔ CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen 30–39 Jahre ➔ AC x 4 bei Frauen ≥ 40 Jahre ➔ AC oder EC x 4 → Taxan ➔ BEACOPP x 6-8 bei Frauen 25-35 Jahre ➔ CHOP x 6 bei Frauen ≥ 35 Jahre ➔ Knochen- und Weichteilsarkom-typische Therapie |
| Niedriges Risiko (< 20%iges Risiko für eine permanente Amenorrhö) | <ul style="list-style-type: none"> ➔ CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≤ 30 Jahre ➔ AC x 4 bei Frauen ≤ 40 Jahre ➔ BEACOPP x 6-8 bei Frauen < 25 Jahre ➔ ABVD x 2-4 ➔ CHOP x 6 bei Frauen < 35 Jahre ➔ CVP ➔ AML-typische Therapie (Anthrazyklin/Cytarabin) ➔ ALL-typische Therapie (multi-agent) ➔ FOLFOX bei Frauen ≤ 40 Jahre |
| Sehr niedriges oder kein Risiko für eine permanente Amenorrhö | <ul style="list-style-type: none"> ➔ Methotrexat ➔ Fluorouracil ➔ Vincristin |

Umfangreiche Studien wurden publiziert zum Mamakarzinom, dem Hodgkin-Lymphom, und zu kinderonkologischen Erkrankungen, die an anderer Stelle zusammenfassend dargestellt und in den Kontext mit der Möglichkeit zur

Durchführung fertilitätsprotektiver Behandlungen diskutiert wurden [23]. Grob orientierend sind folgende Publikationen:

- ➔ Sumvanich et al. 2010 [24] fanden für das Mammakarzinom je nach Chemotherapie eine Amenorrhö-Rate bei Frauen im Alter von 20-34 Jahre von ca. 10 %, bei Frauen im Alter von 35-39 Jahre von ca. 30 % und für Frauen ≥ 40 Jahre von ca. 50 %.
- ➔ Für das Hodgkin-Lymphom beschrieben Behringer et al. 2013 [25] bei Frauen im Alter von 18 - 29 Jahren einen regelmässigen Zyklus nach einer Chemotherapie nach 2 Zyklen nach dem ABVD-Schema (Docorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) bei 88 % der Frauen und nach 6 Zyklen nach dem BEACOPP eskaliert-Schema (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbacin, Prednison) bei 81 % der Frauen. Bei 30 - 45-jährigen Frauen lagen die Raten bei 95 % bzw. 40 %.
- ➔ Die Gonadentoxizität der Chemotherapien bei Kindern wurde in der AWMF-Leitlinie 025-034 von 2014 kategorisiert. Als Chemotherapien mit der höchsten Toxizität gelten bei Mädchen eine Behandlung mit Busulfan ≥ 14 mg/ kg/ KG kumulative Dosis, welche im Rahmen der Konditionierungstherapie für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation verwendet wird [26] und bei Jungen Procarbacin ≥ 6 g/ m².

Konsensbasiertes Statement 2.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen, die Chemotherapeutika mit potentiell gonadotoxischer Dosis erhalten, sollen über das Risiko einer Ovarialinsuffizienz und fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden.

Konsensbasiertes Statement 2.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die negative Auswirkung der Gonadentoxizität von Chemotherapien steigt mit dem Alter der Patientin an. Nicht alle Patienten einer Altersgruppe mit einem definierten Therapieschema entwickeln die gleiche Fertilitätsstörung.

2.3 Gonadotoxizität durch Strahlentherapie

R. Dittrich, O. Micke, D. Riesenbeck

Wirkung und Nebenwirkung der Strahlentherapie sind abhängig von Dosis, Bestrahlungsfeld und bestrahltem Volumen der Organe. Nach Bestrahlung des Beckens können Veränderungen an Ovarien und Tuben, nach höheren Dosen auch am Uterus zu Einschränkungen der Fertilität führen. Die Bestrahlung des Kopfes kann Funktionsstörungen von Hypothalamus und Hypophyse auslösen, die dann sekundär die Fertilität beeinflussen.

2.3.1 Strahlenschäden am Ovar

Schädigung der Eizellen: Bereits ab einer Organdosis am Ovar von unter 2 Gray (Gy) kommt es zu einem Verlust an Eizellen [27]. Ein Maß für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Sterilität ist die effektive sterilisierende Dosis (ESD). Die ESD ist dabei die Strahlendosis, die ausreicht, damit der Follikelpool bei 97,5 % der Patientinnen unter 1.000 Follikeln sinkt [28]. Bezüglich der Fertilität spielt das Alter zum Zeitpunkt der Exposition eine große Rolle; die ESD nimmt mit zunehmendem Alter ab, d.h. eine niedrigere Dosis reicht aus (Tabelle 10). Zum Zeitpunkt der Geburt beträgt die ESD 20,3 Gy, mit 10 Jahren 18,4 Gy, mit 20 Jahren 16,5 Gy, mit 30 Jahren 14,3 Gy und nur 6 Gy bei einem Alter von 40 [28]. Dabei wurde z.B. in 90 % der Patientinnen mit einer Ganzkörperbestrahlung von 10 – 15,75 Gy während der Kindheit der Ausfall der ovariellen Funktion beschrieben. Bei einer abdominalen Bestrahlung von 20 – 30 Gy kam es bei 97 % der Mädchen zu einer primären Ovarialinsuffizienz [28]. Weiterhin lässt sich aus der Strahlendosis am Ovar und dem biologischen Alter, basierend auf dem natürlichen Verlauf der Oozyten-Abnahme mit steigendem Lebensalter – das Alter bei Eintritt der Infertilität bestimmen – ein Aspekt, der für fertile junge Frauen interessant sein kann [28].

Tabelle 10: Radiotoxizität und Ovarialinsuffizienz (modifiziert nach [28])

| Effektive sterilisierende Dosis (ESD) | Ovarielle Strahlendosis (Gy) |
|---|------------------------------|
| Keine relevanten Effekt | 0,6 |
| Keine relevanten Effekte mit <40 Jahren | 1,5 |
| 0 Jahre | 20,3 |
| 10 Jahre | 18,4 |
| 20 Jahre | 16,5 |
| 30 Jahre | 14,3 |
| 40 Jahre | 6 |

Schädigung der Hormonproduktion: Ab einer Dosis von 4 Gy am Ovar kommt es zu einer Beeinträchtigung der Hormonbildung, oberhalb einer Dosis von 20 Gy (auch wieder altersabhängig) wird diese irreversibel geschädigt. Sind beide Ovarien betroffen, kann es bei jungen Mädchen zu einer primären Amenorrhoe und fehlenden pubertären Reifung kommen. Bei Frauen und Mädchen nach der Pubertät wird die Menopause mit allen klinischen Folgen ausgelöst.

Konsensbasiertes Statement 2.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen können abhängig von Strahlendosis, Alter bei Exposition und bestrahltem Volumen der Ovarien eine Ovarialinsuffizienz erleiden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit einer Strahlentherapie unter Einschluss der anatomischen Lage der Ovarien sollen über das Risiko der Ovarialschädigung aufgeklärt und auf die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen hingewiesen werden.

2.3.2 Strahlenschaden an den Tuben

Anatomisch bedingt schließt eine Dosisexposition von Ovarien und Uterus eine Belastung der Tuben ein, die Differenzierung der Ursache der Infertilität ist dann von geringem Interesse für die Betroffenen. Moderne Bestrahlungstechniken können die Dosisverteilungsmuster, und auch Organstrukturen mit enger anatomischer Nähe trennen. So wäre eine hohe Dosisbelastung an den Tuben durch eine ovarschonende IMRT im Becken durchaus denkbar.

An den Tuben können radiogene Veränderungen ebenfalls zu einem Funktionsverlust und einer dadurch eingeschränkten Fertilität führen. Möglich sind insbesondere Fibrosen und Verklebung, Ödeme und Atrophie der Tuben sowie Verengungen und Verschlüsse der Gefäße der Tube. Der natürliche Konzeptionsprozess und Transport und Implantation befruchteter Eizellen sind eingeschränkt. Extrauteringraviditäten und Folgekomplikationen auch bei erhaltener Funktion von Ovarien und Uterus sind möglich. Für die Tuben sind keine Toleranzdosen bekannt.

2.3.3 Strahlenschäden am Uterus

Anders als die Chemotherapie kann eine Radiotherapie neben den Ovarien auch die Funktion des Uterus beeinflussen. Auch hier sind die Effekte dosisabhängig; eine Dosis-Wirkungsbeziehung ist noch nicht eindeutig definiert, ist aber wahrscheinlich. Es ist unklar, ob es einen oberen Schwellenwert gibt, ab dem bei Exposition von 100 % des Uterusvolumens eine Schwangerschaft unmöglich ist. Auch der untere Schwellenwert, bei dem eine Einschränkung der Funktion unwahrscheinlich ist, ist nicht definiert; für präpubertäre Mädchen gilt, dass bei einer Bestrahlung von weniger als 4 Gy am Uterus keine funktionellen Spätfolgen zu erwarten sind [29].

Mikroskopisch ist nach Strahlenexposition des Uterus eine Atrophie des Endometrium mit einer Abnahme der Endometriumdicke und des Volumens des Uterus sowie einer Veränderung der uterinen Blutversorgung nachweisbar [30].

Nach Strahlenexposition des Uterus sind Schwangerschaften immer noch möglich (durch IVF oder bei Erhalt der Ovarialfunktion via naturalis). Diese Schwangerschaften haben allerdings ein erhöhtes Risiko für Aborte, Frühgeburten oder verringertes Geburtsgewicht der Kinder. Rodriguez-Wallberg et al. berichtete 2015 von einer Schwangerschaft mit erfolgreicher Geburt bei einer Ewing-Sarkom Patientin nach einer Bestrahlung des kleinen Beckens mit 54 Gy [31].

Bei bestehendem Kinderwunsch sind die Dosis am Uterus sowie das bestrahlte Volumen des Organs möglichst gering zu halten, auch wenn keine klare Dosis-Volumen-Wirkungsbeziehung definiert ist. Dies ist mit modernen Bestrahlungstechniken oft realisierbar.

Konsensbasiertes Statement 2.S5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Bestrahlung des Uterus kann zur uterinen und tubaren Sterilität und zu erhöhten Schwangerschaftsrisiken, wie Frühgeburtlichkeit, Aborten und erniedrigtem Geburtsgewicht der Kinder führen.

2.3.4 Strahlenschäden der hypothalamisch-/ hypophysären Achse

Eine Bestrahlungsdosis von mehr als 30 Gy der hypothalamisch-hypophysären Achse kann zu einer Schädigung des Hypothalamus und der Hypophyse mit dem Resultat des Ausbleibens der Ausschüttung des follikelstimulierenden Hormones und des luteinisierenden Hormones führen (zusammengefasst in [32]). Die dadurch resultierende sekundäre Ovarialinsuffizienz zerstört jedoch nicht den Follikelpool im Ovar und ist daher durch eine Hormontherapie mit GnRH oder FSH/ LH zu beheben. Fertilitätserhaltende Maßnahmen wie unter Kapitel 4 sind daher nicht durchzuführen. Zur Behandlung der primären Sterilität muss eine Pubertätsinduktion durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der Bestrahlung der Kopfreion sollen Patientinnen über das Risiko der Schädigung an der hypothalamisch/ hypophysären Achse und dessen Konsequenzen aufgeklärt werden.

2.4 Gonadotoxizität durch Immuntherapie oder zielgerichtete Therapien

M.W. Beckmann, L. Lotz

Die Zahl der neuen Substanzen und Klassen von therapeutischen Wirkstoffen in der Onkologie erweitert sich kontinuierlich. Die Datenlage hinsichtlich der Auswirkungen dieser Wirkstoffe auf die Fertilität ist für die meisten Behandlungsmodalitäten derzeit schwach bzw. fehlt gänzlich [33].

Für Bevacizumab wurde im Oktober 2011 von der US Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung herausgegeben. In einer prospektiven Studie mit 179 prämenopausalen Frauen, die randomisiert Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab auf Grund eines kolorektalen Karzinoms erhielten, kam es bei 34 % der Frauen, die mit Bevacizumab-haltigen Therapie behandelt wurden, zu einer Ovarialinsuffizienz im Vergleich zu 2 % der Frauen, denen das gleiche Regime ohne Bevacizumab verabreicht wurde. Bei nur etwa ein Fünftel dieser Frauen erholte sich die Ovarialfunktion nach Absetzen der Therapie [34]. Es besteht daher von der FDA die Empfehlung, Frauen über das Risiko einer Ovarialinsuffizienz vor Beginn einer Behandlung mit Bevacizumab aufzuklären.

| Konsensbasierte Empfehlung 2.E5 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Frauen, die eine Therapie mit Bevacizumab erhalten, sollten über das Risiko einer Ovarialinsuffizienz und fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden. | |

Kinase-Inhibitoren hemmen Proteine, die eine Rolle in der Gonadenentwicklung spielen. Sie können einen negativen Einfluss auf die Fertilität haben [35]; jedoch fehlen Daten, die die Auswirkungen von Kinase-Inhibitoren auf die Gonadenfunktion und Fertilität zeigen. In einem Case-Report wurde von einer 30-jährigen Frau berichtet, die innerhalb von zwei Jahren nach Therapiebeginn mit Imatinib eine primäre Ovarialinsuffizienz aufwies. In einem weiteren Fallbericht zeigte eine 17-jährige Patientin, die unter Imatinib eine stark beeinträchtigte ovarielle Reaktion auf eine Gonadotropinstimulation aufgewiesen hatte, ein normales Ansprechen der Ovarien nach Absetzen des Medikamentes [36]. In Tierversuchen, die die Spermatogenese und Follikulogenese bei mit Imatinib behandelten Mäusen untersuchten, zeigten sich keine Unterschiede in der Spermatogenese Aktivität,

Hodenmorphologie oder Follikel-Entwicklung [37]. Die Verabreichung von Imatinib in Verbindung mit Cisplatin in neonatalen Maus-Ovarien führte zu einer Verringerung des Verlustes von Primordialfollikeln im Vergleich zu einer alleinigen Cisplatinbehandlung, jedoch nicht bei einer Kombinationsbehandlung mit Doxorubicin [38]. Es finden sich mehrere Berichte über CML-Patientinnen, die während einer Imatinib-Therapie schwanger wurden. Dabei wurde eine höher als erwartete Rate angeborener kindlicher Fehlbildungen beobachtet. Aus diesem Grund sollte Imatinib vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden [39,40]

Konsensbasierte Empfehlung 2.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen, die Immuntherapien oder zielgerichtete Therapien erhalten, sollten über das unklare Risiko einer Ovarialinsuffizienz und fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden.

2.5 Gonadotoxizität durch endokrine Therapien

A. Schüring

2.5.1 Endokrine Therapie bei Mammakarzinom

Unter dem Gesichtspunkt der Fertilitätsprotektion ist die adjuvante endokrine Therapie des hormonsensitiven Mammakarzinoms prämenopausaler Patientinnen von Bedeutung. Etwa 25 % der Mammakarzinome treten vor dem 45. Lebensjahr auf, ca. 5 % vor dem 40. Lebensjahr. Zum Zeitpunkt der Diagnose hat ein Teil der jungen Patientinnen die Familienplanung noch nicht abgeschlossen, oder sie noch nicht begonnen.

Prämenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom erhalten eine adjuvante endokrine Therapie.

Als endokrine Therapieverfahren stehen zur Verfügung:

Tamoxifen, ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM), übt eine anti-östrogene Wirkung im Brustdrüsengewebe aus. Die Anwendungsdauer beträgt 5 bis 10 Jahre [41].

Aromataseinhibitoren (AI) Letrozol, Anastrozol und Exemestan senken die Östrogenspiegel in Serum und Gewebe über eine Hemmung der Konversion von Androgenen zu Östrogenen [42]. AI üben gleichzeitig eine stimulierende Wirkung auf das Ovar aus und führen zu einem paradoxen Anstieg zirkulierenden Östrogens. Daher ist ihr alleiniger Einsatz bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom kontraindiziert.

Die ovarielle funktionelle Suppression (OFS) mit einem GnRH-Agonisten wird in Kombination mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern durchgeführt, die Anwendungsdauer beträgt 3 bis 5 Jahre. Ein erhöhtes Risiko mit Indikation für eine OFS besteht nach Experten-Konsensus von St. Gallen bei einem Alter ≤ 35 Jahren, prämenopausalen Östrogenspiegel nach adjuvanter Chemotherapie und ≥ 4 positiven Lymphknoten [43].

2.5.2 Gonadotoxizität einer endokrinen Therapie

Zur Gonadotoxizität einer endokrinen Therapie beim Mammakarzinom liegen wenige Daten vor. Diese Daten beziehen sich ausschließlich auf Tamoxifen. Es liegen keine Daten zu den Effekten von Aromatasehemmern oder einer ovariellen Suppressionstherapie auf die ovarielle Reserve vor.

Einige Studien zeigen eine Assoziation von Tamoxifen mit einem unregelmäßigen Zyklus oder einer Amenorrhoe [44,45], andere berichten über keinen Effekt [46]. Tamoxifen hat möglicherweise einen geringeren Einfluss auf die ovarielle Reserve junger Frauen [47,48]. Entsprechend berichten einige Studien über eine höhere Rate therapiebezogener Zyklusstörungen im Alter über 40 [49-51].

In anderen kleineren Studien konnten bei mit Tamoxifen behandelten Frauen höhere FSH-Werte und supraphysiologisch erhöhte Östradiolwerte nachgewiesen werden, die als Hinweis auf eine eingeschränkte ovarielle Reserve gewertet wurden [52-56]. Andererseits ist auch ein stimulatorischer Effekt von Tamoxifen beschrieben worden, der die oben angeführten endokrinen Befunde erklären würde, ohne dass sie Hinweis auf eine reduzierte ovarielle Reserve wären [52,53].

In einer Subanalyse einer cross-sektionalen Studie an 20 Patientinnen mit hormonsensitivem Mammakarzinom, die nach Chemotherapie weiter prämenopausal waren, wurde eine Gruppe von 10 Patientinnen unter Tamoxifenbehandlung mit 10 Patientinnen ohne Tamoxifen bezüglich ihrer ovariellen Reserve verglichen [48]. Frauen unter Tamoxifen wiesen niedrigere AFC-, AMH-, Inhibin B-Werte und ein höheres Serum-Östradiol auf als Frauen ohne Tamoxifen. Dies wurde als mögliches Zeichen einer geringeren ovariellen Reserve in der Tamoxifengruppe interpretiert. Andererseits konnte eine Erhöhung von FSH nicht gezeigt werden [48].

Zusammengefasst ist die vorhandene Evidenz bei geringer Fallzahl und der zum Teil inkonsistenten Ergebnisse limitiert. Als methodische Ursachen für diese Situation kommen in Frage:

(1) Nur wenige Patientinnen unter dem 40. Lebensjahr mit rezeptorpositivem Mammakarzinom erhalten keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie vor ihrer Tamoxifenbehandlung. Der Nachweis eines von der Chemotherapie unabhängigen gonadotoxischen Effekts von Tamoxifen ist dadurch erschwert.

(2) Es finden sich keine longitudinalen Untersuchungen zur Veränderung der ovariellen Reserve vor, während und nach einer Tamoxifentherapie.

(3) Der häufig verwendete Parameter Amenorrhoe weist in Bezug auf die ovarielle Reserve eine begrenzte Sensitivität und Spezifität auf. Zudem wird der Begriff Amenorrhoe variabel definiert.

(4) Angaben über spezifischere Parameter der ovariellen Reserve wie FSH, AFC und AMH finden sich vereinzelt [48]. Auch diese können in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sein, da Tamoxifen als endokriner Disruptor mit der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse interferiert. Dadurch kann es zu Veränderungen von Östradiol, FSH, AFC und AMH kommen, die nicht mit der ovariellen Reserve assoziiert sind und als reversibel gesehen werden [57].

Bei begrenzter Evidenz wird aktuell eher von keiner oder einer sehr begrenzten Beeinträchtigung der ovariellen Reserve durch Tamoxifen ausgegangen. In den ASCO-Empfehlungen zur Fertilitätsprotektion von 2006 und 2013 wird Tamoxifen nicht als gonadotoxische Substanz aufgeführt [22,33]. Eine internationale Expertenkommission hat Tamoxifen als ein Agens mit sehr niedrigem oder fehlendem Risiko für die ovarielle Reserve eingeordnet [58].

Konsensbasiertes Statement 2.S6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zur Gonadotoxizität von Tamoxifen liegen begrenzte und inkonsistente Daten vor, zu möglichen Effekten von Aromatasehemmern in Kombination mit GnRH-Agonisten liegen keine Daten vor. Eine gonadotoxische Wirkung ist nicht wahrscheinlich.

2.5.3 Beeinträchtigung der Fertilität durch Therapiedauer

Die Dauer der endokrinen Therapie beim Mammakarzinom über 5 bis 10 Jahre bedeutet für die Patientinnen eine erhebliche Verschiebung der gewünschten Schwangerschaft in eine Lebensphase mit eingeschränkter oder erloschener ovarieller Reserve. Dieser Effekt ist nach derzeitigem Kenntnisstand der wichtigste fertilitätseinschränkende Einfluss einer endokrinen Therapie beim Mammakarzinom. Bedenken bezüglich der Fertilität sind außerdem ein häufiger Grund für junge

Patientinnen, eine Tamoxifen-Therapie nicht zu beginnen oder sie frühzeitig abzubrechen, trotz nachteiliger Konsequenzen für die onkologische Prognose [59].

Es wird daher diskutiert, die endokrine Therapie für die Erfüllung des Kinderwunsches im individuellen Einzelfall zu unterbrechen oder zu verschieben und erst nach Komplettierung des Familienbildes (wieder) aufzunehmen [60-62]. Daten der TAM-02 und der Wisconsin Tamoxifen-Studie zeigen, dass die Tamoxifen-Anwendung zwei bzw. acht Jahre ohne Einschränkung des therapeutischen Nutzens verzögert werden kann [63-65]. Die prospektive POSITIVE-Studie (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive cancer) untersucht aktuell mögliche Risiken, die mit der Unterbrechung einer endokrinen Therapie für die Verwirklichung des Kinderwunsches einhergehen.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage sollten prämenopausale Patientinnen im Fall einer endokrinen Therapie des Mammakarzinoms über fertilitätsprotektive Maßnahmen wie der Kryokonservierung von fertilisierten und/ oder unfertilisierten Oozyten und/ oder von Ovargewebe informiert und beraten werden.

Konsensbasiertes Statement 2.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der wichtigste fertilitätsmindernde Einfluss einer endokrinen Therapie beim Mammakarzinom besteht in der Dauer der Behandlung, welche die Erfüllung des Kinderwunsches in eine Lebensphase mit reduzierter ovarieller Reserve verschiebt.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei einer alleinigen endokrinen Therapie (5-10 Jahre) des Mammakarzinoms sollten fertilitätsprotektive Maßnahmen wie Kryokonservierung von fertilisierten und/oder unfertilisierten Oozyten bzw. Ovargewebe diskutiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Verschiebung oder Unterbrechung einer endokrinen Therapie kann diskutiert werden, um eine frühzeitige Verwirklichung des Kinderwunsches zu ermöglichen.

3 Ursachen der Gonadotoxizität / Schädigung der reproduktiven Funktion bei Männern

S. Kliesch

3.1 Schädigung der reproduktiven Funktion durch operative Therapie

Daten zur Schädigung der reproduktiven Funktion fokussieren insbesondere auf die Orchiectomie sowie die Schädigung des Sympathikus bei der retroperitonealen Lymphadenektomie beim retroperitoneal metastasierten Keimzelltumorpatienten und den Verlust der antegraden Ejakulation.

Insbesondere bei Patienten mit Keimzelltumoren besteht bereits zum Zeitpunkt der Erkrankung eine deutliche Einschränkung der Samenqualität in bis zu 75 % der Patienten [66-69]. Dies ist signifikant unterschiedlich zu anderen Krebserkrankungen, bei denen in ganz überwiegender Zahl normale Ejakulatparameter vor Therapiebeginn beobachtet werden können [69,70]. Insbesondere die Inzidenz einer Azoospermie unterscheidet sich signifikant und liegt bei Hodentumorpatienten bei rund 15 %, während dies beim Lymphom nur in 3 % der Patienten der Fall ist [70]. Aus diesem Grund führt die Orchiectomie zu einer weiteren Reduktion der Spermienzahl und -konzentration [68]. Besonders erschwert ist die Situation beim bilateralen Keimzelltumor, der mit einer deutlich reduzierten Spermienkonzentration einhergeht [71].

Der Verlust der antegraden Ejakulation ist eine mögliche Folge der retroperitonealen Lymphadenektomie (RLA), die heutzutage selten primär und in den meisten Fällen als postchemotherapeutische Residualtumorsektion (RTR) erfolgt.

Der Erhalt der antegraden Ejakulation der nervenschonenden Operationstechniken der RLA liegt in den Stadien I und IIA des nichtseminomatösen Keimzelltumors bei bis zu 90% [72,73] und bei der RTR zwischen 50 % und 79 % [74,75], wobei ein rechtseitiger Tumor und eine residuale Tumormasse über 5 cm negative Prädiktoren für den erfolgreichen Nerverhalt sind [74]. Eine nerverhaltende RTR ist bei knapp 40 % der Patienten möglich [74].

Allgemeinchirurgische Eingriffe, wie die Rektumamputation oder die Gefäßprothesenimplantation gehen ebenfalls mit in der Literatur unzureichend dokumentierten Störungen der antegraden Ejakulation einher.

Im Rahmen der radikalen Prostatektomie beim Prostatakarzinom sowie der Zystoprostatektomie beim Blasenkarzinom führt die chirurgische Maßnahme zur

irreversiblen Ejakulationsstörung (Anejakulation) bei unveränderter Gonadenfunktion.

Konsensbasiertes Statement 3.S8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Aufgrund einer beidseitigen Orchiektomie kommt es zu einer irreversiblen vollständigen Infertilität (Azoospermie). Die einseitige Orchiektomie kann in Abhängigkeit von der Funktion des kontralateralen Hodens zu einer Fertilitätseinschränkung führen.

Konsensbasiertes Statement 3.S9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Operative Eingriffe im Bereich des kleinen Beckens (z.B. eine radikale Prostatektomie, Rektumchirurgie) oder im Retroperitoneum (z.B. Lymphadenektomie, Aortenprothesenchirurgie) können zu irreversiblen Ejakulationsstörungen führen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Männer und Jungen sollen vor entsprechenden operativen Eingriffen auf möglichen Verlust der Fertilität, irreversible Ejakulationsstörungen und die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen hingewiesen werden.

3.2 Gonadotoxizität / Schädigung der reproduktiven Funktion durch Strahlentherapie

Die sich rasch teilenden Spermatogonien (B-Spermatogonien) sind gegenüber der Strahlentherapie hochempfindlich im Vergleich zu den späteren Keimzellstadien. Ungefähr 10 Wochen nach Beginn einer Strahlentherapie ist eine deutliche Verminderung der Spermienkonzentration nachzuweisen, eine Azoospermie wird im Mittel nach 18 Wochen beobachtet [76,77].

Die Erholung der Spermatogenese ist davon abhängig, ob auch die spermatogonialen Stammzellen zerstört wurden und in welchem Ausmaß. Sowohl die Spermatogonien des Typs A pale und A dark sind hier von entscheidender Bedeutung [77]. Eine Gesamtdosis von > 2,5 Gy (fraktioniert) wird zu einer permanenten Azoospermie führen ebenso wie eine Einzeldosis von > 6 Gy [76].

Eine Erholung wird frühestens 9 Monate nach Ende der Radiotherapie einsetzen, wenn eine gonadale Dosis von 0,5 – 0,8 Gy erreicht wurde und verlängert sich auf mindestens 14 - 26 Monate bei einer Dosis von rund 1,7 Gy. Dieses lange Zeitfenster der Regeneration kann sowohl mit der Repopulation der Stammzellen zusammenhängen als auch mit dem Verlust vereinzelt gebildeter testikulärer Spermien während der Nebenhodenpassage [76,78].

Konsensbasiertes Statement 3.S10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

In Folge einer Strahlentherapie können Männer abhängig von der Strahlendosis, die den Hoden erreicht, eine reversible oder irreversible Azoospermie erleiden.

Konsensbasiertes Statement 3.S31

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Erholung der Spermatogenese ist davon abhängig, ob und in welchem Ausmaß die spermatogonialen Stammzellen zerstört werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patienten mit einer Strahlentherapie unter Einschluss der Hoden oder einer zu erwartenden testikulären Streustrahlung sollen über das Risiko der Schädigung der Gonadenfunktion und die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen aufgeklärt werden.

3.3 Gonadotoxizität durch Chemotherapie

Die Chemotherapie führt zu einer vorübergehenden, kurz- oder langzeitigen oder permanenten Schädigung der Gonadenfunktion. Die sich rasch teilenden Spermatogonien sind gegenüber fast allen zytotoxischen Substanzen hochempfindlich im Vergleich zu den späteren Keimzellstadien. Diese entwickeln sich zunächst unbeeinträchtigt während der Therapie weiter, werden allerdings danach nicht mehr durch neue Zellen ersetzt, wenn die Spermatogonien durch die Therapie zerstört wurden [76].

In Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie (Tabelle 11) kann bereits innerhalb der ersten 2 Monate nach Therapiebeginn eine deutliche Verminderung der Spermienkonzentration gezeigt werden, eine Azoospermie wird frühestens nach 2 Monaten erreicht [76,79].

Auch wenn die Spermatogenese noch einige Wochen nach Beginn einer zytotoxischen Therapie weiterlaufen kann, sollten Schwangerschaften möglichst vermieden werden, da die unter Therapie ejakulierten Spermien eine höhere genetische Schädigung aufweisen [80].

Die Erholung der Spermatogenese hängt vom Überleben der spermatogonialen Stammzellen ab, ihrer Zahl und ihrem Differenzierungspotential. Eine Erholung der Spermatogenese ist frühestens 12 Wochen nach Ende der Chemotherapie möglich [76]. Bei Einsatz alkylierender Substanzen, die auch die spermatogonialen Stammzellen vernichten, kann diese Erholung ausbleiben oder zeitlich erheblich verzögert erfolgen [76].

Die zugrundeliegenden Mechanismen der Spermatogeneserholung sind insbesondere nach Radiotherapie untersucht, gelten aber in Analogie auch für die Chemotherapie (s.o.).

In Abhängigkeit vom Einsatz und der Dosis alkylierender Substanzen liegt die Erholungsphase nach Abschluss der Chemotherapie zwischen 1 und 5 Jahren für 70 % der Patienten, aber auch längere Verläufe sind bekannt und dokumentiert. Die Wahrscheinlichkeit für die Erholung ist am höchsten während der ersten 24 Monate [76].

Das Vorliegen einer Azoospermie im Ejakulat ist nicht gleichbedeutend mit einer testikulären Azoospermie. Durch die Technik der mikrochirurgischen testikulären Spermienextraktion können in bis zu 37 % der azoospermen Männer post-Chemotherapie Spermien extrahiert werden [81]. Die Erfolgsrate der testikulären Spermienextraktion (TESE) ist höher, wenn keine alkylierenden Substanzen verwendet worden sind (bis zu 47 % vs. 21 %).

Der Einsatz von Kombinationstherapien beeinflusst erheblich die Schädigung der Spermatogenese und verändert die Toxizität einzelner Substanzen ebenso wie der Zeitpunkt ihrer Anwendung in der präpubertären oder postpubertären Phase der Gonadenfunktion (Tabelle 12) [76,77].

Es gibt aus den verfügbaren Daten keinen Hinweis darauf, dass Nachkommen von männlichen Langzeitüberlebenden nach einer Tumorthherapie ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Krebserkrankungen aufweisen [82].

Tabelle 11: Zytostatika, die permanent oder passager eine Azoospermie oder Reduktion der Spermienzahlen verursachen (modifiziert nach [76,77]).

| Effekt | Therapie | Kumulative Dosis | Wirkmechanismus |
|--|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| Prolongierte Azoospermie | Radiotherapie | 2,5 Gy | DNA-Brüche |
| | Cyclophosphamid | 19 g/m ² | Alkylanz |
| | Chlorambucil | 1,4 g/m ² | Alkylanz |
| | Cisplatin | 500 mg/m ² | Alkylanz |
| | Melphalan | 140 mg/m ² | Alkylanz |
| | Procarbazin | 4 g/m ² | Alkylanz |
| Azoospermie nach Krebserkrankung im Kindesalter | BCNU | 1 g/m ² | Alkylanz |
| | CCNU | 500 mg/m ² | Alkylanz |
| Als Kombinations-therapeutika eingesetzte Präparate, die zur prolongierten Azoospermie führen | Busulphan | 600 mg/kg | Alkylanz |
| | Ifosfamid | 42 g/m ² | Alkylanz |
| | Actinomycin D | | DNA-Strangbrüche |
| | Nitrogen mustard | | Alkylanz |
| Nur in Kombination mit obigen Präparaten dauerhafte Azoospermie, alleinige Gabe nur passagere Azoospermie | Adriamycin | 770 mg/m ² | DNA-Strangbrüche |
| | Thiotepa | 400 mg/m ² | Alkylanz |
| | CytosinArabinosid | 1 g/m ² | Nukleosidanalogen |
| | Vinblastin | 50 mg/m ² | Mikrotubulininhibitor |
| Passagere | Methotrexat | | Mitosehemmung |

| Effekt | Therapie | Kumulative Dosis | Wirkmechanismus |
|--|---------------|------------------|------------------|
| Azoospermie/ passagere Reduktion der Spermienzahlen | Mercaptopurin | | Mitosehemmung |
| | Vincristin | | Mitosehemmung |
| | Vinblastin | | Mitosehemmung |
| | Bleomycin | | DNA-Strangbrüche |
| | Dactinomysin | | DNA-Strangbrüche |
| Ungeklärter Langzeiteffekt | Carboplatin | | Alkylanz |

Konsensbasierte Empfehlung 3.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Männer und Jungen, die eine Chemotherapie benötigen, sollen über das Risiko einer möglicherweise irreversiblen Schädigung der Gonadenfunktion und über die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen aufgeklärt werden.

3.4 Gonadotoxizität durch Immuntherapie oder zielgerichtete Therapie

Die zielgerichtete Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder small molecule Inhibitoren hat in den letzten Jahren in der Krebstherapie an Bedeutung gewonnen. Allerdings liegen nur sehr begrenzte Daten zur potentiellen Gonadotoxizität dieser Substanzen vor.

Imatinib zeigt nur einen sehr moderaten Effekt auf die Spermatogenese mit Einschränkungen der Spermienkonzentration auf < 1 Mio. Spermien/ ml bis hin zu normalen Spermienkonzentrationen [37,83-85]. Die unbeeinträchtigte Schwangerschaftsinduktion und gesunde Nachkommen sind beschrieben [86,87].

Der Effekt im präpubertären Hoden ist problematischer, da in die Pubertätsentwicklung auch der Gonade eingegriffen wird und Effekte auf die Leydigzelle auch die endokrine Entwicklung beeinflussen können [88,89].

Die Datenlage ist nicht ausreichend, um die Effekte auf die reproduktive Funktion des Mannes einschätzen zu können [76].

Konsensbasiertes Statement 3.S42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Immuntherapien oder zielgerichtete Therapien sind mit einem wahrscheinlich geringen Risiko für eine Infertilität bei Männern verbunden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E12

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patienten sollen über die unzureichende Datenlage bezüglich Gonadotoxizität und Immuntherapien oder zielgerichtete Therapien aufgeklärt werden. Fertilitätserhaltende Maßnahmen können mit dem Patienten diskutiert werden.

4 Methoden der Fertilitätsprotektion bei Mädchen und Frauen

R. Dittrich, L. Lotz

Aufgrund der Fortschritte in der Reproduktionsmedizin stehen inzwischen gut evaluierte fertilitätsprotektive Techniken zur Verfügung. Die fertilitätserhaltenden Maßnahmen müssen dabei auf die individuelle klinische Situation der Patientin zugeschnitten werden. Die verfügbare Zeit bis zum Beginn der onkologischen Therapie, das Alter, das Bestehen einer Partnerschaft, die Wunsch der Patientin, eine mögliche ovarielle Beteiligung an der Krebserkrankung sowie die eingesetzten gonadotoxischen Maßnahmen müssen dabei berücksichtigt werden und erfordern eine frühzeitige, intensive interdisziplinäre Kommunikation u.a. von Gynäkologen, Onkologen, Strahlentherapeuten und Reproduktionsmedizinern.

Im Folgenden werden die gegenwärtig verfügbaren Techniken des Fertilitätserhaltes bei der Frau dargestellt. Die fertilitätserhaltenden Maßnahmen werden dabei unterteilt in präventive Maßnahmen, die die natürliche Fertilität erhalten –fertilitätserhaltende Operationsverfahren, Transposition der Ovarien bei Radiatio im Beckenbereich sowie GnRH-Agonisten- und keimzellkonservierende Maßnahmen, bei denen Oozyten oder Ovarialgewebe für eine spätere Verwendung gewonnen und konserviert werden (Abbildung 2 und 3).

Abbildung 2: Flussdiagramm zum allgemeinen Vorgehen bei Fertilitätserhaltung vor einer gonadotoxischen Therapie bei postmenarchalen Mädchen und Frauen

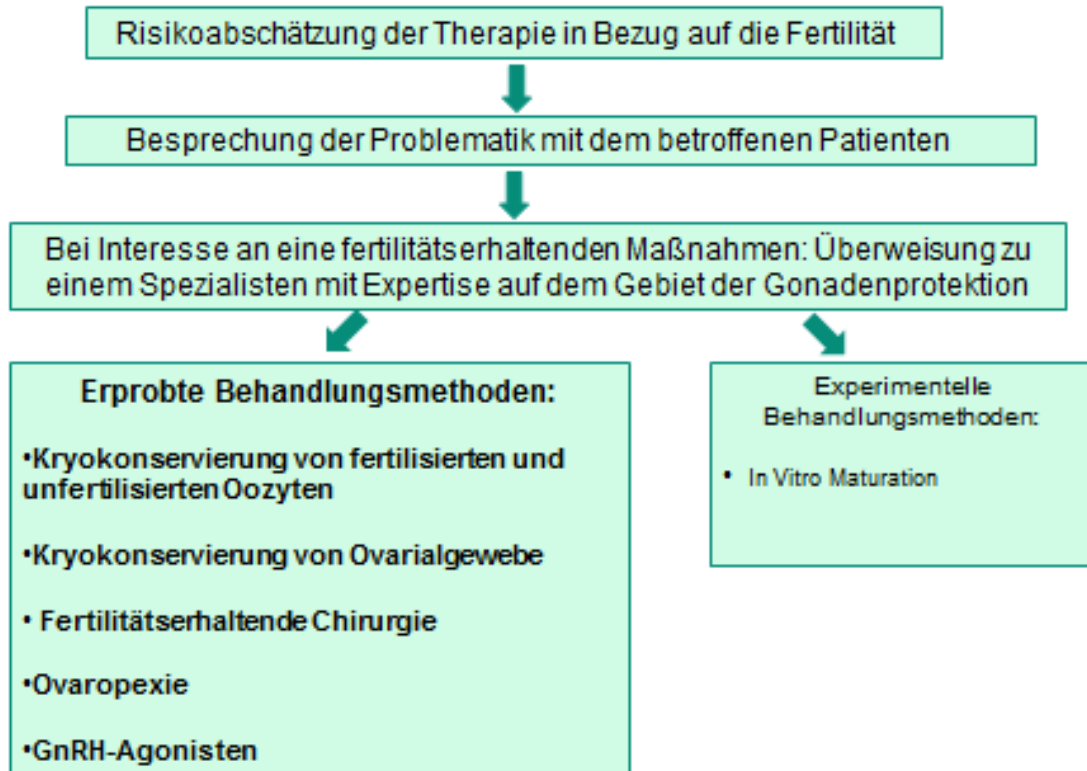
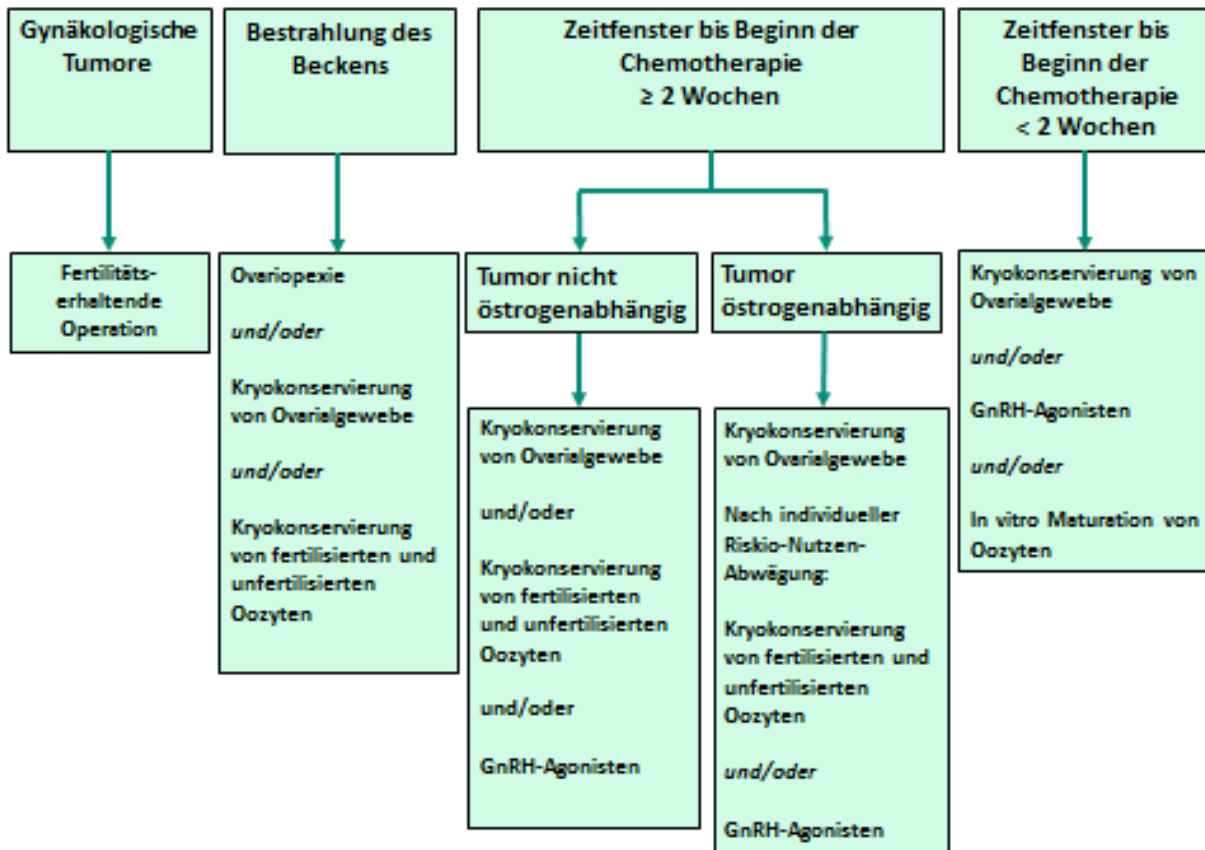


Abbildung 3: Fertilitätsprotektive Maßnahmen für Frauen in Abhängigkeit von der onkologischen Therapie und dem verfügbaren Zeitfenster (modifiziert nach [90])



4.1 Organerhaltende Operationsverfahren

4.1.1 Borderlinetumore; Ovarial-/Tubenkarzinom

Für die Behandlung von Patientinnen mit malignen Ovarialtumoren existiert eine **S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL**. Um keine Diskrepanzen zwischen den Leitlinien zu haben, wurde zwischen den Leitlinienkoordinatoren der S3-Leitlinie maligner Ovarialtumore und den Koordinatoren der S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt übereinstimmend beschlossen, die entsprechenden Statements, Empfehlungen und Hintergrundtexte aus der S3-Leitlinie in die S2k-Leitlinie zu übernehmen, um dem Leser die Möglichkeit zu geben, die verschiedenen Tumorentitäten auch hier einheitlich dargestellt zu bekommen. Die original übernommenen Statements und Empfehlungen sind entsprechend markiert und wurden in der Konsensuskonferenz der S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei malignen Erkrankungen nochmals abgestimmt. Hier ergab sich eine 100%ige Übereinstimmung zwischen den Experten der S3-Leitlinie maligner Ovarialtumore und der S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt. Bei Überarbeitung der S3-Leitlinie werden auch dann zeitnah die entsprechenden Statements und Empfehlungen in der S2k-Leitlinie überarbeitet.

4.1.1.1 Borderlinetumor (BOT)

Eine fertilitätserhaltende Operation mit Erhalt des kontralateralen unauffälligen Adnexes kann bei bestehendem Kinderwunsch/Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion nach entsprechender Risikoberatung durchgeführt werden [91]. Unabhängig davon, ob ein fertilitätserhaltendes Vorgehen gewählt wird, wird die Durchführung eines chirurgischen Stagings (siehe hierzu S3-Leitlinie maligner Ovarialtumore) empfohlen.

| Evidenzbasierte Empfehlung 4.E13 | |
|---|-------------------|
| Evidenzgrad 2+ | Empfehlungsgrad 0 |
| Im Falle noch bestehenden Kinderwunsches/Wunsch nach Erhalt der endokrinen Funktion kann ein fertilitätserhaltendes Vorgehen gewählt werden. Über das erhöhte Rezidivrisiko soll aufgeklärt werden. | |
| Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 2.0 Oktober 2016, AWMF-Nr.: 032/035 OL. | |

Die einfache Zystektomie des betroffenen Ovars bei BOT ist – verglichen mit der Durchführung einer Ovariectomie – mit einem ca. 4-fach höheren Rezidivrisiko verbunden, sodass die einfache Zystektomie bei noch vorhandenem gesundem Ovar der Gegenseite auch bei Wunsch nach Fertilitätserhalt nicht empfohlen werden kann. Auch ein fertilitätserhaltendes Vorgehen unter Belassen des gesunden Ovars der Gegenseite und des Uterus hat eine höhere Rezidivrate im Vergleich zur radikalen Operation [92,93].

Evidenzbasiertes Statement 4.S53

Evidenzgrad 2+

Es gibt Hinweise, dass Zystektomie anstatt Ovariectomie sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilaterale Salpingo-Oophorectomie mit höheren Rezidivraten assoziiert sind.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 2.0 Oktober 2016, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

4.1.1.2 Ovarialkarzinom

Es gibt keine randomisierten Studien zum Fertilitätserhalt beim Ovarialkarzinom. In den publizierten Kohortenstudien hat sich insgesamt eine erhöhte Rezidivrate nach Fertilitätserhalt auch beim frühen Ovarialkarzinom gezeigt, allerdings gilt diese Aussage nur bei unselektierten (und kleinen) Kollektiven [94]. Bei unilateralem serösen, muzinösen oder endometrioiden Tumor im Stadium FIGO IA Grad 1 (und ggf. 2) kann unter der Voraussetzung eines adäquaten Stagings ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden. Möglicherweise ist auch bei Ovarialkarzinom FIGO IC G1 ein Fertilitätserhalt zu vertreten. In jedem Fall muss die Patientin über ein in Abhängigkeit der Prognosefaktoren erhöhtes Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden und es müssen engmaschige Nachsorgen erfolgen [95].

Evidenzbasierte Empfehlung 4.E14

Evidenzgrad 4

Empfehlungsgrad 0

Bei unilateralem Tumor im Stadium FIGO I kann unter der Voraussetzung eines adäquaten operativen Stagings ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen gewählt werden.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 2.0 Oktober 2016, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E15

Expertenkonsens

Die Patientin mit einem frühen Ovarialkarzinom soll über ein in Abhängigkeit von den Prognosefaktoren erhöhtes Risiko eines fertilitätserhaltenden Vorgehens aufgeklärt werden.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 2.0 Oktober 2016, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

4.1.1.3 Keimstrangstromatumoren des Ovars

Die operative Therapie orientiert sich bei den Keimstrangstromatumoren an der Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnose. Bei organbegrenzten Keimstrangstromatumoren erfolgt eine unilaterale Salpingo-Oophorektomie. Bei bilateral auftretenden Tumoren kann im Einzelfall die Möglichkeit einer organerhaltenden Tumorausschälung erwogen werden.

Es besteht, soweit makroskopisch nicht befallen, meist keine Routine-Indikation für eine Hysterektomie. Sofern keine Hysterektomie erfolgt, soll jedoch immer eine Abrasio durchgeführt werden, um Zweitmalignome des Endometriums auszuschließen, welche durch östrogen- oder androgenproduzierende Keimstrangstromatumoren entstanden sein könnten. Die Biopsie eines intraoperativ unauffälligen Ovars ist nicht erforderlich, ebenso die Biopsie oder Entfernung von inspektorisch und palpatorisch unauffälligen Lymphknoten [96-100].

Evidenzbasierte Empfehlung 4.E16

Evidenzgrad 2+

Empfehlungsgrad B

Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen sollte bei jungen Patientinnen erwogen werden.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 2.0 Oktober 2016, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

4.1.1.4 Keimzelltumoren des Ovars

Das operative Vorgehen entspricht dem Vorgehen bei den Keimstrangstromatumoren. Die operative Therapie orientiert sich an der Ausdehnung der Erkrankung bei Diagnose. Bei organbegrenzten Tumoren erfolgt eine unilaterale Salpingo-Oophorektomie. Bei bilateral auftretenden Tumoren kann im Einzelfall die Möglichkeit einer organerhaltenden Tumorausschälung erwogen werden. Bei organüberschreitender oder disseminierter Erkrankung ist zunächst nach bioptischer Diagnosestellung der Einsatz einer präoperativen Chemotherapie zu prüfen, wenn hiermit eine ansonsten nicht mögliche fertilitätserhaltende Therapie durchgeführt werden kann.

Zur (fertilitätserhaltenden) operativen Therapie von Keimzelltumoren des Ovars konnten im Rahmen der systematischen Recherchen keine RCTs identifiziert werden. Daten zu Rezidivraten, Überlebensraten und zum Fertilitätserhalt liegen aus retrospektiven Kohortenstudien [101-105] und Reviews zum Thema [100,106-108] vor.

In Einzelfällen kann bei metastasierter Erkrankung die Diagnose auch durch eindeutige Befunde in der Bildgebung und eine entsprechende Tumormarkerkonstellation gestellt werden. Es besteht in aller Regel keine Indikation für eine Hysterektomie wie beim epithelialen Ovarialkarzinom. Die Biopsie eines intraoperativ unauffälligen Ovars ist nicht erforderlich, ebenso, die Biopsie oder Entfernung von inspektorisch und palpatorisch unauffälligen Lymphknoten [109].

Evidenzbasiertes Statement 4.S64

Evidenzgrad 2+

Ziel der chirurgischen Therapie ist neben der histologischen Typisierung die komplette Tumorsektion und die adäquate Stadieneinteilung unter Erhalt der Fertilität bei unauffälligem verbleibendem Genitale. Der Nutzen der systematischen Lymphonodektomie bei unauffälligen Lymphknoten ist nicht belegt.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 2.0 Oktober 2016, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E17

Expertenkonsens

Bei fortgeschrittenen Tumoren ist eine primäre Chemotherapie geeignet, die Fertilität zu erhalten. Die Resektion des Tumorrestes und residuärer Metastasen ist nach Abschluss von 3 bzw. 4 Zyklen der Chemotherapie zu planen.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 2.0 Oktober 2016, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

4.1.2 Zervixkarzinom

In Deutschland erkranken jährlich ca. 4500 Frauen an einem Zervixkarzinom [110]. Die Inzidenz ist über die letzten Jahrzehnte zurückgegangen [110]. Dieser Rückgang der Zervixkarzinome ist vor allem auf die verbesserte Genitalhygiene und die Früherkennungsuntersuchungen, durch die Vor- und Frühstadien der Krebserkrankung rechtzeitig erkannt und erfolgreich behandelt werden können zurückzuführen [111,112]. Circa ein Viertel aller Neuerkrankungen betreffen Frauen unter 35 Jahren [113]. Bei bestehendem Kinderwunsch kann je nach Stadium der Erkrankung eine fertilitätserhaltende Operation durchgeführt werden. Die Patientinnen, bei denen eine uteruserhaltende Operation durchgeführt werden kann sollten über die Tatsache aufgeklärt werden, dass zukünftige Schwangerschaften risikoreich sind, insbesondere bezüglich der erhöhten Rate an Aborten und die Frühgeburtlichkeit [113].

Das Zervixkarzinom wird je nach Stadium unterschiedlich operiert. Die Typisierung und Stadieneinteilungen des Zervixkarzinoms sowie prognose- und

therapierelevante Risikofaktoren sind in der Langversion der AWMF-Leitlinie S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom dargestellt (AWMF-Registernummer 032/033OL, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033OL.html>) [112]. Fertilitätserhaltende operative Methoden sind die Konisation, die Zervixamputation, die abdominelle radikale Trachelektomie und die vaginale radikale Trachelektomie [112]. Neben dem Uterus ist bei Kinderwunsch auch auf einen Erhalt der Ovarien zu achten. Die nachfolgenden Empfehlungen wurden im Rahmen einer Leitlinienadaption an die AWMF-Leitlinie S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei malignen Ovarialkarzinome“ erstellt. Eine neoadjuvante Chemotherapie mit dem Ziel, eines Downstaging, um der Patientin einer fertilitätserhaltenden Operation, wie einer radikalen oder einfachen Trachelektomie zuführen zu können, ist experimentell [114,115]. Die ovarielle Transposition der Ovarien bei einer Bestrahlung des kleinen Beckens führt meistens zu einem Erhalt der Ovarialfunktion. In einer Metaanalyse, in der 892 Patientinnen eingeschlossen wurden, war in 90 % der Fälle (95% CI 92 – 99 %) die Ovarialfunktion nach Transposition erhalten [116].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E18

Expertenkonsens

Konsens

Im Stadium IA1 mit bis zu einem Risikofaktor soll folgendermaßen therapiert werden:

- bei Kinderwunsch:
 - o Konisation (in sano) mit Zervixkürettage.
- bei positiven Rändern im Konisat (R1):
 - o Wiederholung der Konisation oder
 - o Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage).
- nach erfolgreicher Schwangerschaft:
 - o sekundäre Hysterektomie möglich, v.a. bei HPV-Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach maximaler Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 1.0 September 2016, AWMF-Nr.: 032/033 OL

| Konsensbasierte Empfehlung 4.E19 | |
|--|------------------------------------|
| Expertenkonsens | Starker Konsens |
| Im Stadium IA1 | mit mindestens zwei Risikofaktoren |
| und Stadium IA2 | mit bis zu einem Risikofaktor |
| sollte folgendermaßen therapiert werden: | |
| Operation: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten nach Operativem Staging: <ul style="list-style-type: none"> o Konisation mit Zervixkürettage oder o radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. • bei prämenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> o Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion • nach erfolgreicher Schwangerschaft: <ul style="list-style-type: none"> o sekundäre Hysterektomie, v.a. bei HPV Persistenz, Pap-Auffälligkeiten, Wunsch nach Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix. | |
| Radio(chemo)therapie: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • bei histologisch nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> o R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld | |
| Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 1.0 September 2016, AWMF-Nr.: 032/033 OL | |

| Konsensbasierte Empfehlung 4.E20 | |
|--|-----------------|
| Expertenkonsens | Starker Konsens |
| <p>Im Stadium IA2 <u>mit mindestens zwei Risikofaktoren</u> sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation (kein Fertilitätserhalt möglich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei prämenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> o Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion | |
| <p>Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 1.0 September 2016, AWMF-Nr.: 032/033 OL</p> | |

| Konsensbasierte Empfehlung 4.E21 | |
|---|---------|
| Expertenkonsens | Konsens |
| <p>Im Stadium IB1 und IIA1 sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Kinderwunsch und Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> o Operatives Staging und o radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage. • nach abgeschlossener Familienplanung: <ul style="list-style-type: none"> o sekundäre Hysterektomie. • bei prämenopausalen Patientinnen: <ul style="list-style-type: none"> o Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion. | |
| <p>Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 1.0 September 2016, AWMF-Nr.: 032/033 OL</p> | |

| Konsensbasierte Empfehlung 4.E22 | |
|---|-----------------|
| Expertenkonsens | Starker Konsens |
| <p>Im Stadium IB2, IIA2 und IIB sollte folgendermaßen therapiert werden:</p> <p>Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei prämenopausalen Patientinnen mit Adenokarzinom: <ul style="list-style-type: none"> o Adnexektomie beidseits. • bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom: <ul style="list-style-type: none"> o prätherapeutische Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion, sowohl vor geplanter R(CH)T als auch während der OP bei notwendiger adjuvanter Therapie. | |
| <p>Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 1.0 September 2016, AWMF-Nr.: 032/033 OL</p> | |

4.1.3 Endometriumkarzinom

Für die Behandlung von Patientinnen mit Endometriumskarzinomen existiert eine **S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Langfassung 1.0 2017, AWMF-Registernummer: 032/034 OL**. Um keine Diskrepanzen zwischen den Leitlinien zu haben, wurde zwischen den Leitlinienkoordinatoren der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom und den Koordinatoren der S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt übereinstimmend beschlossen, die entsprechenden Statements, Empfehlungen und Hintergrundtexte aus der Sk3-Leitlinie in die S2k-Leitlinie zu übernehmen, um dem Leser die Möglichkeit zu geben, die verschiedenen Tumorentitäten auch hier einheitlich dargestellt zu bekommen. Die Statements und Empfehlungenerhalten Gültigkeit nach Veröffentlichung der **S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Diagnostik, Therapie und Nachsorge**. Die original übernommenen Statements und Empfehlungen sind entsprechend markiert und wurden in der Konsensuskonferenz der S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei malignen Erkrankungen nochmals abgestimmt. Hier ergab sich eine 100%ige Übereinstimmung zwischen den Experten der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom und der S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt. Bei Überarbeitung der S3-Leitlinie werden auch zeitnah die entsprechenden Statements und Empfehlungen in der S2k-Leitlinie überarbeitet werden.

Endometriumkarzinome sind Malignome, die unbehandelt meistens zum Tod führen. Die Mehrzahl der EC in frühen Stadien mit guter Differenzierung werden nahezu 100 % durch eine Hysterektomie geheilt. Ein Verzicht auf diese kurative Operation bedarf einer strengen Indikationsstellung. Es sollte ein konkreter Kinderwunsch und nicht nur ein abstrakter Wunsch nach Erhalt der Fertilität vorliegen. Die Patientin muss verstehen, dass sie auf eine kurative Behandlung eines Malignoms zumindest vorübergehend verzichtet, mit möglicherweise fatalen Folgen (Progression der Erkrankung, Metastasierung), selbst wenn eine Schwangerschaft ausgetragen wird [117]. Gunderson et al. berichteten in ihrem systematischen Review von 48 % Remissionen von EC G1 unter konservativer Therapie. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 6 Monate. 35 % der Frauen, deren EC ursprünglich angesprochen hatte, erlitten ein Rezidiv. 35 % der Patientinnen mit EC wurden schwanger [118]. Gallos et al. berichteten von einer Remissionsrate von 76 %, einer Rezidivrate von 40 % und einer Lebendgeburtenrate von 28 %. 3,6 % der Frauen entwickelten ein Ovarialkarzinom, 2 % hatten einen Progress zu höheren Stadien, 2 von 408 15 konservativ behandelten EC-Patientinnen verstarben an ihrer Erkrankung [117]. Die australische Analyse der Literatur fand eine komplette Remission unter oraler Gestagentherapie bei 72 % der EC-Patientinnen und eine Rezidivrate von 20 %. 3 % der Frauen hatten unter Gestagentherapie einen Progress des EC [119]. Die französische Analyse, die die Daten für AEH und EC poolte, fand eine Remissionsrate von 81 % und eine Rezidivrate (nach initialem Ansprechen) von 30 %, die Schwangerschaftsrate betrug 32 %, bei 15% der Patientinnen mit EC trat eine Progression auf [120]. Die französische Analyse zeigte, dass nach neunmonatiger konservativer Behandlung nicht mehr mit weiteren Remissionen zu rechnen war. Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach initial erfolgreicher konservativer Behandlung nahm jedoch kontinuierlich zu [120]. In den Studien, die analysiert wurden, fanden stark variierende Gestagendosen Anwendung.

Eine eindeutige Dosisempfehlung kann deshalb nicht gemacht werden. Es erscheint der Leitliniengruppe logisch, hier Dosen anzuwenden, die in der Therapie des fortgeschrittenen EC wirksam sind (Medroxyprogesteronacetat 200– 250 mg/d oral; Megestrolacetat 160–200 mg/d oral) [121].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung und Endometriumkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin darüber aufgeklärt wurde, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist und die Patientin auf die kurative Behandlung eines Malignoms vorübergehend auf eigene Verantwortung verzichtet, in Kenntnis der möglicherweise fatalen Folgen (Progression der Erkrankung, Metastasierung), selbst wenn eine Schwangerschaft ausgetragen wird.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines frühen Endometriumkarzinoms Uterus und Adnexe erhalten werden, wenn der Patientin eine Beratung durch einen Reproduktionsmediziner zur Beurteilung der Chancen der Erfüllung eines Kinderwunsches empfohlen wurde.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E25

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Wunsch nach Uteruserhalt und frühem Endometriumkarzinom können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin mit engmaschiger Kontrolle einverstanden ist und die Aufklärung über die Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches erfolgt ist.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E26

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei frühem Endometriumkarzinom und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch eine Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder mit Abrasio und Beurteilung durch einen in gynäkologischer Pathologie erfahrenen Pathologen die Diagnose eines gut differenzierten (G1) endometrioiden EC, das Progesteronrezeptoren exprimiert, gestellt wurde.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E27

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei frühem Endometriumkarzinom (pT1a, G1) und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT ein Adnexbefall bzw. eine myometrane Infiltration soweit wie möglich ausgeschlossen wurde.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E28

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei frühem Endometriumkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine suffiziente medikamentöse Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat oder einem Levonorgestrel-IUP erfolgt.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E29

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Wenn nach sechsmonatiger konservativer Behandlung eine komplette Remission des Endometriumkarzinoms zu verzeichnen ist, sollte ggf. in Kooperation mit einem Reproduktionsmediziner die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E30

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei EC-Patientinnen (pT1a ohne Myometriuminfiltration, G1) ohne aktuellen Kinderwunsch sollte eine Erhaltungstherapie (Levonorgestrel-IUP, orale Kontrazeptiva, zyklische Gestagene) erfolgen und alle 6 Monate eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E31

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Wenn nach sechsmonatiger konservativer Behandlung kein Ansprechen des Karzinoms zu verzeichnen ist, sollte die Hysterektomie durchgeführt werden

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines endometrioiden Adenokarzinoms des Endometriums cT1A, G1 oder G2 ohne Hinweis auf Myometriuminfiltration, mit Expression des Progesteronrezeptors Uterus und Adnexe belassen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt werden:

- Information, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist
- Einverständnis mit engmaschiger Nachsorge
- Aufklärung über Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches
- zur Diagnosesicherung Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder Abrasio
- Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT zum Ausschluss eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration.
- Diagnose durch einen in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen gestellt oder bestätigt
- Behandlung mit MPA oder MGA oder LNG-IUD
- Nach 6 Monaten erneute HSK mit Abrasio sowie Bildgebung.
- Wenn kein Ansprechen, HE
- Bei kompletter Remission Anstreben der Schwangerschaft (Reproduktionsmediziner)
- Falls aktuell kein Kinderwunsch besteht: Erhaltungstherapie und alle 6 Monate Endometriumbiopsie
- Nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches: totale HE und beidseitige Adnexexstirpation empfehlen.

Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Endometriumkarzinom“, AWMF-Nr.: 032/034 OL

4.2 Ovariopexie und Gonadenschutz bei Bestrahlung

M. Korell

4.2.1 Ziele

Ziel einer Transposition der Ovarien ist deren Funktionserhalt trotz geplanter Strahlentherapie. Dieses Verfahren wurde 1958 erstmals für Frauen mit Zervixkarzinom und 1970 bei Patientinnen mit notwendiger Y-Feld-Bestrahlung wegen Hodgkin-Lymphom beschrieben [122].

Die Auswirkungen einer Bestrahlung auf die Eierstockfunktion sind erheblich. Bereits 2 Gy Strahlendosis für die Ovarien (LD50) reduzieren die Follikeldichte um die Hälfte [27]. Eine Radiatio zur kompletten Ausschaltung der Ovarialfunktion z.B. bei Frauen mit Brustkrebs wird mit durchschnittlich 15 Gy durchgeführt [123]. Dabei ist die Strahlenwirkung auf die Ovarien stark altersabhängig [124].

Durch Transposition der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld kann das Risiko für radiogene Ovarialinsuffizienz reduziert werden. Die Risiken einer Ovartransposition sind im individuellen Fall gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Patientin nach entsprechender Beratung und Aufklärung abzuwägen. Dabei sollte die Gesamtsituation, insbesondere des Alter, Allgemeinzustands, der Prognose sowie einer möglicherweise geplanten gonadotoxischen Chemotherapie Berücksichtigung finden.

Konsensbasiertes Statement 4.S75

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Durch Transposition der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld kann das Risiko

für radiogene Ovarialinsuffizienz reduziert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E33

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer Radiatio/Radiochemotherapie des kleinen Beckens soll eine Ovariopexie zur Erhaltung der ovariellen Funktion diskutiert werden.

4.2.2 Operatives Vorgehen

Es wird zumeist über einen laparoskopischen Zugang in der Regel vom Nabel ausgehend mit 2 - 3 Zusatzeinstichen im Schamhaarbereich zunächst das gesamte Abdomen begutachtet und eine Zytologie (ggf. Spülzytologie) gewonnen. Wichtig ist hierbei besonders der Ausschluss einer intraabdominellen Tumorausbreitung. Gegebenenfalls besteht die Indikation für eine histologische Abklärung über Schnellschnitt. Sind zusätzlich andere Eingriffe wie z.B. Lymphonodektomie indiziert, sollten diese zuerst erfolgen [125]. Ist die gleichzeitige Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung vorgesehen, ist diese ebenfalls vorzuziehen.

Es ist zumeist erforderlich, nach Darstellung des ipsilateralen Ureters, die Adnexe komplett vom Uterus zu trennen. Hierzu können Klammernahtgeräte eingesetzt werden, da keine Koagulationen erforderlich sind, welche die Ovarfunktion beeinträchtigen könnten. Zudem wird hierdurch der Eierstock für eine spätere Lagekontrolle bei der Bestrahlungsplanung markiert. Ansonsten ist die Anbringung von Metall-Clips notwendig.

Der Infundibulumstiel wird soweit nach kranial freipräpariert, bis eine spannungsfreie Fixierung des Ovars am Zielort möglich ist. Eine Koagulation und/oder Torsion der Ovarialgefäße ist unbedingt zu vermeiden. Die Durchblutung kann an der Tube gut visualisiert werden, während dies beim Eierstock nicht möglich ist. Zur Vermeidung eines Darmverschlusses sollte der Gefäßstiel ebenfalls an der Bauchwand fixiert werden.

Die Frage, ob vor einer Radiatio eine beidseitige oder nur einseitige Ovartransposition erfolgen soll, kann immer nur streng individuell entschieden werden. Dabei spielt neben der zu erwartenden Ovartoxizität (einschließlich der geplanten Chemotherapie) auch der eventuelle Wunsch nach nur einseitiger Verlagerung eine Rolle, um über die verbliebene kontralaterale Seite gegebenenfalls eine Spontankonzeption zu ermöglichen.

Konsensbasiertes Statement 4.S86

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer Ovariopexie kann eine gleichzeitige Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung erfolgen.

4.2.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse einer Ovarialtransposition vor Radiotherapie sind von verschiedenen Faktoren abhängig und daher nur schwierig allgemein zu beziffern. In einer Metaanalyse von 32 Publikationen über insgesamt 1189 Patientinnen wird eine Erfolgsrate bzgl. erhaltene Ovarialfunktion von 80,8 % (min 17 %, max 95 %) angegeben [126]. Dabei ist durchaus auch von einem erheblichen Publikationsbias auszugehen, da viele Fälle bzw. Studien mit schlechter Erfolgsrate nicht veröffentlicht sein dürften [127].

Einflussfaktor auf die Effektivität ist neben dem Alter im Wesentlichen eine gleichzeitige Chemotherapie, wobei eine Monotherapie als „Radiosensitizer“ geringere Auswirkungen als eine Kombinationstherapie nach sich zieht [128,129]. Das Ausmaß einer Schädigung der Eierstöcke durch Bestrahlung lässt sich durch eine Bestimmung des AMH-Wertes gut quantifizieren. Das AMH kann dabei auch im Kindesalter als Marker der ovariellen Reserve herangezogen werden [130]. Inhibin und FSH sind dagegen zur Verlaufskontrolle weniger geeignet.

Des Weiteren wird die Erfolgsrate einer Ovartransposition sicher auch wesentlich von der Operationstechnik bestimmt. Hier werden verschiedene Techniken wie kraniale, laterale, mediale und auch anteriore Transpositionen beschrieben [131]. Aufgrund der Inhomogenität der Kollektive und dem Fehlen prospektiv randomisierter Studien ist aber keine verlässliche Aussage zum Vergleich der verschiedenen Techniken möglich.

Nachgewiesen ist dagegen die Bedeutung der neuen Position der Ovarien. Entscheidend ist dabei der Abstand zum Bestrahlungsfeld, da als „Faustregel“ in etwa 10 cm Distanz noch etwa 10 % der Strahlendosis wirken kann [132]. So führt eine Radiotherapie des gesamten Beckens wesentlich häufiger zu einem Ovarialversagen trotz Transposition als ein lokales Afterloading (35 % versus 6 %) [116]. Insofern ist eine genaue Absprache des Operateurs mit dem Strahlentherapeuten noch vor der geplanten Transposition essentiell.

In einer multivariaten Analyse war die Höhe der Aufhängung der größte Prognosefaktor für den ovariellen Funktionserhalt und sollte mindestens 2 cm oberhalb des Beckenkammes liegen [133]. Dabei sollte ein Sicherheitsabstand von etwa 2 cm einkalkuliert werden, da durch Lagewechsel auch die Ovarien ihre Position verändern können [134].

Insgesamt muss von einer hohen Effektivität der Ovartransposition zum Erhalt der Eierstocksfunktion ausgegangen werden. Dennoch sind Schwangerschaften z.B. nach bestrahltem Zervixkarzinom aus verschiedenen Gründen auch nach Ovartransposition selten [135]. Einerseits spielt es eine Rolle, ob nach Beendigung der onkologischen Therapie noch Kinderwunsch besteht und ggf. auch reproduktionsmedizinische Maßnahmen erwogen werden [136]. Zudem ist eine Rückverlagerung technisch schwierig und mit einem hohen Risiko für einen funktionellen Ovarverlust verbunden, was eher für die assistierte Reproduktion als Maßnahme spricht. Gegebenenfalls kann das Ovargewebe analog zur Replantation nach Kryokonservierung in die Beckenwand replantiert werden.

Andererseits reduziert die Bestrahlung der Gebärmutter dramatisch die Schwangerschaftschancen. Nicht nur die uterine Durchblutung wird durch Radiatio reduziert, sondern auch die Größe der Gebärmutter ist umso kleiner je früher im Kindesalter bestrahlt wurde [13]. Dementsprechend ist bei vollständigem Funktionsausfall oder Fehlen der Gebärmutter eine Schwangerschaft und Geburt nur noch über Surrogat-Mutterschaft denkbar [137].

4.2.4 Risiken

Die operativen Risiken einer Ovartransposition sind als eher gering einzustufen. Die onkologische Sicherheit wird durch die Ovariopexie nicht wesentlich beeinflusst. Zumeist ist der Eingriff über Laparoskopie möglich, sodass auch größere Narben entfallen. Ausnahmen sind andere Eingriffe über Laparotomie bei denen simultan die Ovartransposition durchgeführt wird, was die Komplikationsrate nicht wesentlich erhöht.

Die postoperative Ausbildung von Ovarialzysten ist eher selten und entspricht zumeist einer gestörten Eierstockfunktion [126]. Diese Zysten sind aber in den allermeisten Fällen nicht therapiebedürftig. Ovarial-Metastasen scheinen beim Adenokarzinom der Zervix häufiger als bei einem Plattenepithelkarzinom aufzutreten - Sutton et al. berichten über eine Inzidenz von 1,7 % versus 0,5 % [138]. Die Häufigkeit von Metastasen an den Trokareinstichstellen („port site metastasis“) wird mit < 1 % angegeben [126].

4.3 GnRH-Agonisten

F. Nawroth

Grundlage der Anwendung von GnRH-Agonisten (GnRHa) zur Fertilitätsprotektion war die Hypothese, dass die resultierende hypophysäre Down-Regulation und

„Ruhigstellung“ der ovariellen Aktivität zu einer reduzierten Sensitivität des Germinalgewebes gegenüber zytotoxischen Effekten führen müsste. Allerdings erfolgt die Aktivierung der Primordialfollikel Gonadotropin-unabhängig, was einen Einfluss über diesen Weg nicht plausibel erklärt [139].

Weil zahlreiche Chemotherapeutika in gleicher Weise außerdem ebenso nicht bzw. wenig stoffwechsel- sowie teilungsaktive Zellen beeinflussen, muss dieser Wirkungsmechanismus zusätzlich kritisch hinterfragt werden. Trotz der fehlenden spezifischen molekularen Erklärung der Effektivität von GnRHa in dieser Indikation ist ihre Wirksamkeit in bestimmten chemotherapierten Patientengruppen nach heutiger Kenntnis aber nicht auszuschließen [140].

Betrachtet man die Ergebnisse in den Studien sind die Kollektive zwar durchaus groß, aber überaus heterogen und auch die Aussagen beruhen oft auf ungeeigneten Outcome-Parametern (Amenorrhoeerate, FSH-Wert etc.) und nicht auf ausreichend großen Patientengruppen, in denen die AMH-Spiegel vor der Therapie sowie in einem ausreichend langen Zeitraum danach gemessen wurde. Auch die Aussagen zur Fertilität sind nur eingeschränkt verwendbar, weil die Nachbeobachtungszeiträume noch zu kurz sind.

Die meisten Meta-Analysen seit 2011 [141-146] zeigten nach der parallelen Chemotherapie/ GnRHa-Gabe eine signifikant niedrigere Rate für das Auftreten einer prämaturnen Ovarialinsuffizienz (premature ovarian insufficiency, POI). Das Risiko lässt sich bei allerdings heterogener Datenlage um etwa die Hälfte reduzieren. Ein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer späteren Schwangerschaft (also auf die Fertilität) wurde in den Meta-Analysen bis 2014 nicht nachgewiesen. Eine Arbeit beschrieb keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der wieder eintretenden Regelblutung [147].

Eine prospektiv-randomisierte Studie [148] sowie die letzte berücksichtigte Meta-Analyse [149] zeigten in der GnRHa-Gruppe eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate (Tabelle 12).

Tabelle 12: Darstellung der relevanten Studienergebnisse über GnRH-Agonisten von 2011 bis 01/2016

| Referenz | Design | Ergebnisse in der GnRHa-Gruppe |
|---------------------------|--------------|---|
| Chen et al. 2011 [141] | Meta-Analyse | <ul style="list-style-type: none"> ➔ signifikant häufiger wieder eintretende Regel: RR 1,90 (1,30 – 2,79) ➔ signifikante Reduktion der Amenorrhoe-Rate: RR 0,08 (0,01 – 0,58) ➔ signifikant höhere Ovulations-Rate: RR 2,70 (1,52 – 4,79) ➔ kein signifikanter Einfluss auf die Schwangerschafts-Rate |
| Bedaiwy et al. 2011 [142] | Meta-Analyse | <ul style="list-style-type: none"> ➔ signifikant höhere Inzidenz spontaner Ovulationen: ➔ OR 2,70 (1,52 – 4,79) ➔ signifikant höhere Inzidenz eines <u>nicht</u> eintretenden POI: OR 3,46 (1,13 – 10,57) |
| Wang et al. 2013 [143] | Meta-Analyse | <ul style="list-style-type: none"> ➔ signifikant häufiger wieder eintretende Regel: OR 2,83 (1,52 – 5,25) |
| Yang et al. 2013 [144] | Meta-Analyse | <ul style="list-style-type: none"> ➔ signifikante Reduktion des POI: RR 0,40 (0,21 – 0,75) ➔ kein signifikanter Einfluss auf die Schwangerschafts-Rate |
| Zhang et al. 2013 [145] | Meta-Analyse | <ul style="list-style-type: none"> ➔ signifikante Reduktion des POI: OR 0,32 (0,13 – 0,77) ➔ kein signifikanter Einfluss auf die |

| Referenz | Design | Ergebnisse in der GnRHa-Gruppe |
|------------------------------|---------------------------------|--|
| | | Schwangerschafts-Rate |
| Del Mastro et al. 2014 [146] | Meta-Analyse | <ul style="list-style-type: none"> ➔ signifikante Reduktion des POI: ➔ OR 0,43 (0,22 – 0,84) |
| Vitek et al. 2014 [147] | Meta-Analyse | <ul style="list-style-type: none"> ➔ kein signifikanter Unterschied im Wiedereintritt der Regel: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR 1,47 (0,60 – 3,62) |
| Moore et al. 2015 [148] | prospektiv-randomisierte Studie | <ul style="list-style-type: none"> ➔ signifikante Reduktion des POI: OR 0,30 (0,09 – 0,97) ➔ signifikant höhere Schwangerschafts-Rate (21 vs. 11%) ➔ signifikant besseres krankheitsfreies und Gesamtüberleben |
| Munhoz et al. 2016 [149] | Meta-Analyse | <ul style="list-style-type: none"> ➔ signifikant häufiger Eumenorrhoe 6 bzw. wenigstens 12 Monate nach letzter Chemotherapie: OR 2,41 (1,40 – 4,15) bzw. OR 1,85 (1,33 – 2,59) ➔ signifikant höhere Schwangerschafts-Rate: OR 1,85 (1,02 – 3,36) |

Konsensbasiertes Statement 4.S97

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

GnRH-Agonisten sind als alleinige Option zur Fertilitätsprotektion aufgrund der widersprüchlichen Studienlage nicht ausreichend.

Konsensbasiertes Statement 4.S108

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Nutzen einer GnRH Agonisten Gabe kann derzeit aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse nicht beurteilt werden.

| Konsensbasierte Empfehlung 4.E34 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| GnRH-Agonisten können als fertilitätsprotektive Maßnahme nach ausführlicher Aufklärung in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorentität angeboten werden. | |

4.4 Kryokonservierung von fertilisierten oder unfertilisierten Oozyten

J. Hirchenhain, J. Liebenthron

4.4.1 Rationale

Die Kryokonservierung von Oozyten, Vorkernzellen und Embryonen sind weltweit etablierte, reproduktionsmedizinische Techniken, die bei Patientinnen vor einer zytotoxischen Therapie angewendet werden können [58,150], wobei es bei der Kryokonservierung von Embryonen länderspezifische gesetzliche Regelungen gibt.

Zwei verschiedene Methoden zur Kryokonservierung sind derzeit verfügbar: Das langsame Einfrierverfahren, ein Kryokonservierungsverfahren mit Equilibrierung, und die Vitrifikation, ein Einfrierverfahren ohne Equilibrierung. Beide Verfahren verfolgen trotz ihrer unterschiedlichen Protokolle und Anwendungsweisen gemeinsame Ziele [151]: eine reversible Arretierung des Zellmetabolismus bei -196 °C, die Strukturhaltung der Keimzelle und ihrer genetischen Integrität, akzeptable Überlebensraten nach Kryokonservierung und dem Auftauen sowie reproduzierbare Ergebnisse.

Langsames Einfrieren: Das langsame Einfrieren ist das erste Verfahren gewesen, welches zur Kryokonservierung von weiblichen Gameten verwendet wurde. Das Prinzip bei diesem Verfahren ist die kontrollierte Herstellung und die Aufrechterhaltung eines Equilibriums zwischen dem intrazellulären Wasser und dem nicht gefrorenen Wasser im niedrig konzentrierten Kryoprotektivum. Dabei kommt es während der langsamen, genau festgelegten Abkühlung (Tabelle 13) zur Dehydrierung der Zelle, wodurch eine intrazelluläre Eiskristallbildung und somit eine irreversible Zellstrukturen-schädigung verhindert wird. Die Zeit bis zum

Equilibrium ist dabei abhängig von verschiedenen Faktoren, wie zum Beispiel dem Zellvolumen, dem Verhältnis der Oberfläche zum Volumen und der Permeabilität der Zellmembran, wodurch eine zellspezifische Einfriergeschwindigkeit vorgegeben wird [152].

Vitrifikation: Bei sorgfältiger Anwendung des Vitrifikationsverfahrens kann die Eiskristallbildung während des Einfrierens durch Überführung der Zelle vom einem flüssigen in einen amorphen, glasförmigen Zustand gänzlich verhindert werden. Um innerhalb der Zelle und extrazellulär diese glasähnliche Solidifikation zu erreichen und toxische sowie osmotische Verletzungen zu minimieren, müssen sehr hohe Abkühlraten (Tabelle 13), hochkonzentrierte Kryoprotektiva (Einsatz einer Mixtur aus permeablen und nicht-permeablen Kryokonservierungsmitteln, die außerdem die spezifische Toxizität jedes einzelnen erniedrigen) und die Verwendung minimaler Volumina (im Nanoliter-Bereich) berücksichtigt werden [151]. Ein Standard-Vitrifikationsprotokoll sowohl für unfertilisierte Oozyten, fertilisierte Oozyten als auch Embryonen scheint bis dato ungeeignet und nicht im Gebrauch zu sein, da divergierende Verhältnisse zwischen den einzelnen Zelloberflächen und den Volumina existieren und die verschiedenen Zellstadien unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Abkühl- und auch Erwärmungsraten aufweisen. Weiterhin unterscheidet man bei der Vitrifikation zwei Systeme, die sich auf den Zellträger beziehen: ein offenes und ein geschlossenes System. Ein offenes System stellt dabei den direkten Kontakt der einzufrierenden Zelle mit flüssigem Stickstoff her, wodurch sehr hohe Abkühlraten erzielt werden können. Es besteht jedoch durch die „offene“ Lagerung ein theoretisches Risiko der Kontamination und Infektion. Ein geschlossenes System umgeht dieses Risiko komplett, allerdings werden hierbei geringere Abkühlraten im Vergleich zum offenen System erreicht, was sich nachteilig auf die Überlebens- und auch Entwicklungsrate der vitrifizierten Gameten nach Auftau auswirken kann. Eine weitere Möglichkeit ist die offene Vitrifikation und die anschließende Lagerung in einem geschlossenen System in flüssigem Stickstoff, in welchem die einzufrierenden Zellen nicht in den direkten Kontakt mit flüssigem Stickstoff kommen – sowie die strikte Trennung von infektiösen und nicht-infektiösen Gameten gewährleistet ist.

Tabelle 13: Vergleich von Slow Freezing und Vitrifikation

| | Slow Freezing „Konventionelles, langsames Einfrieren“ | Vitrifikation „ultraschnelles Einfrieren“ |
|---------------------------------|--|---|
| Physikalisches Prinzip | = Äquilibrium-Verfahren: Zellen werden durch fortschreitende Dehydrierung und kontrollierte Bildung von extrazellulären Eiskristallen (Seeding) auf Temperaturen von -196°C heruntergekühlt | = Nicht-Äquilibrium-Verfahren: Zellen werden ohne intrazelluläre Kristallbildung extrem schnell auf tiefste Temperaturen von -196°C heruntergekühlt → drastische Erhöhung der Viskosität des Zytoplasmas führt dabei zur Verglasung der Zellen → „Solidifikation“ = Übergang vom flüssigen in einen glasähnlichen-amorphen Zustand |
| Technische Voraussetzung | Einfrierrate ist so optimiert, dass Wasser aus Zellen ohne Eiskristallbildung-induzierte Verletzung von Zellstrukturen austreten kann (0,3-2 °C / min), Einfriergerät notwendig | Sehr hohe Abkühlrate erforderlich: (> - 10.000 °C / min), Kein Einfriergerät notwendig |

| | Slow Freezing „Konventionelles, langames Einfrieren“ | Vitrifikation „ultraschnelles Einfrieren“ |
|------------------------------------|--|---|
| Erforderliches Kryomedium | Kryoprotektiva in geringer Konzentration (ca. 1.5 M) | hypertonische Kryoprotektiva (ca. 4.0-7.0 M), meist bestehend aus zwei Komponenten: 1. permeabel: Ethylenglykol, DMSO oder Propandiol 2. impermeabel: Sucrose |
| Dauer des Einfrierprozesses | ~ 2 Stunden (für alle) | ~ 15-20 Minuten (pro Durchlauf) |

Konsensbasiertes Statement 4.S19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen sind etablierte, reproduktionsmedizinische Techniken, die vor einer gonadotoxischen Therapie angewendet werden können.

4.4.2 Kontrollierte Stimulation der Ovarien bei Krebspatientinnen zur Eizellgewinnung

Verschiedene Protokolle zur erfolgreichen Gewinnung von Eizellen für eine ART mit anschließender Kryokonservierung stehen mittlerweile zur Verfügung [153]. Im Durchschnitt können vor zytotoxischen Therapien bei 31-35 jährigen Patientinnen ca. 13 Oozyten gewonnen werden [150], die Anzahl gewonnener Eizellen nimmt jedoch im Alter > 35 Jahre deutlich ab (Tabelle 14).

Tabelle 14: Anzahl gewonnener Oozyten vor einer zytotoxischen Therapie im Netzwerk FertiPROTEKT 2007-2013 [150]

| Alter | Durchschnittliche Anzahl gewonnener Oozyten |
|------------|---|
| < 30 Jahre | 11,7 |
| 31-35 | 12,8 |
| 36-40 | 8,4 |
| > 40 | 4,6 |

Ob die primäre Krebserkrankung in Zusammenhang mit einer schlechteren Oozytenausbeute nach Stimulation steht, ist derzeit noch nicht abschließend zu beurteilen. Es wird postuliert, dass Krebspatientinnen eine schwächere Reaktion auf eine kontrollierte Stimulationsbehandlung zeigen, im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe von gleichaltrigen gesunden Frauen, die sich einer ART unterzogen [154,155].

Ein Routineverfahren stellt die ovarielle Stimulation zum Zeitpunkt des ersten Menstruationstages dar, bei welcher es zur Anwendung eines Antagonistenprotokolls mit Ovulationsinduktion durch einen GnRH-Agonisten kommt, um das Risiko für ein Überstimulationssyndrom zu minimieren [156]. Dabei wird oft eine um ca. 50 IU höhere Gonadotropindosis/ Tag als bei einer Stimulation mit einem intendierten Frischtransfer verabreicht, um die Anzahl an Oozyten zu erhöhen.

Die ovarielle Stimulation kann zur reinen Eizellgewinnung, also ohne Embryo-Frischtransfer [150,157,158] jederzeit gestartet werden („Random start Stimulation“). Jedoch sind Stimulationen, die nach der Menstruation, z. B. in der Lutealphase gestartet werden, um die Stimulationsdauer auf zwei Wochen zu limitieren, noch nicht voll etabliert – sie wurden aber bereits in mehreren klinischen Studien überprüft [150,157-159]. Die Schwangerschaftsraten scheinen im Vergleich zu einem Standardprotokoll bei einem Stimulationsstart in der Lutealphase ähnlich zu sein (gleiche Eizellzahlen und gleiche Fertilitätsraten wurden beschrieben), eine erhöhte Fehlbildungsrate ist bisher nicht bekannt [160].

Die Stimulation nach einer ovariellen Gewebeentnahme zur Ausweitung des Erfolgs zum Fertilitätserhalt ist ebenfalls machbar [161,162].

Bei einer Stimulationsbehandlung von Patientinnen mit einer primären Krebserkrankung müssen zwei wichtige Punkte beachtet werden: Eine mögliche Verzögerung der Krebstherapie um 2 - 3 Wochen bis zur antineoplastischen Therapie ist für viele Krankheiten nicht möglich (zum Beispiel bei einer akuten Leukämie) und hat möglicherweise eine negative Auswirkung der ovariellen Stimulation auf die Prognose von Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren. Bei

der Festlegung der adjuvanten Therapie bei Brustkrebspatientinnen im frühen Stadium nach Anwendung einer direkten adjuvanten Chemotherapie lassen sich im Allgemeinen bessere Heilungsergebnisse erzielen [163] (für weitere Informationen siehe Kapitel 6.1.7).

Das Risiko eines ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) ist bekannt, besonders bei jungen Patientinnen mit einer hohen Ovarialreserve [164], im Rahmen der Stimulationen von Patientinnen des Netzwerks *FertiPROTEKT* ist bei 708 Stimulationen nur einmal eine hochgradige Überstimulation aufgetreten (4). Auch musste eine Chemotherapie nur einmal um einen Tag verschoben werden.

Die Gewinnung von unreifen Eizellen zur Verringerung des Zeitbedarfs bei Stimulationsbehandlungen mit anschließender In-vitro Maturation kann zukünftig eine klinische Alternativmethode zur konventionellen Stimulationsbehandlung darstellen. Dies ist aber aktuell nicht als Routineverfahren einzustufen, sondern unterliegt einem experimentellen Status [58]. Mit dieser Technik können unreife Oozyten ohne oder mit nur einem verkürzten niedrigdosierten Stimulationsprotokoll (3-5 Tage) gewonnen und nach erfolgreicher In-vitro Reifung befruchtet oder unbefruchtet eingefroren werden [165].

| Konsensbasiertes Statement 4.S20 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Bei der ovariellen Stimulation im Rahmen der Fertilitätsprotektion sollte ein Protokoll mit dem möglich niedrigsten Risiko für ein ovarielles Überstimulationssyndrom verwendet werden. | |

4.4.3 Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten

Nachdem es über zwei Jahrzehnte nur bedingt gelungen war, das Einfrieren von unfertilisierten Oozyten, die aufgrund ihrer geringeren Membranpermeabilität besonders kryosensitiv sind, als klinische Anwendung zu etablieren, brachte die Methode der Vitrifikation den erhofften Durchbruch (Tabelle 15).

Tabelle 15: Outcome unbefruchteter Oozyten nach Slow freezing oder Vitrifikation (modifiziert nach [166] und [167]).

| Slow Freezing | Vitrifikation |
|---------------|---------------|
|---------------|---------------|

| | Slow Freezing | Vitrifikation |
|---|---------------|------------------|
| Überlebensrate pro unbefruchteter Oozyte nach Kryokonservierung/ Auftauen | 45 - 67 % | 80 - 90 % |
| Fertilisierungsrate pro unbefruchteter Oozyte nach Kryokonservierung/ Auftauen | 54 - 68 % | 76 - 83 % |
| Klinische Schwangerschaftsrate/ Transfer | 11,6 % | 44,9 % (P=0.002) |
| Fehlbildungsrate | 0,5 % | 1,3 % |

In weiteren neueren Arbeiten konnten diese Ergebnisse: eine höhere klinische Schwangerschaftsrate bei der Verwendung des schnellen Einfrierverfahrens, bessere Ergebnisse in Bezug auf die Oozyten-Überlebensrate, Befruchtungsrate und Qualität der resultierenden Embryonen bestätigt werden [167].

Die Erfolgsrate korreliert allerdings streng mit dem Anwender, sprich die guten Erfolgsraten nach Vitrifikation können nur generiert werden bei einer geübten und sicheren Handhabung der Kryokonservierungstechnik [166,168], da eine unsachgemäße bzw. unsichere Durchführung im Einfrier- und/ oder Auftauprozess sowie die Nichteinhaltung der strengen Zeitvorgaben während der einzelnen Inkubationsschritte in den hochkonzentrierten Kryoprotektiva, zu irreversiblen Schädigungen der Zellen führen.

Unabhängig davon, welches Verfahren zur Kryokonservierung von unbefruchteten Oozyten verwandt wird, sind die Erfolgsraten bei Frauen unter 36 Jahren am besten [169] zumal im fortgeschrittenen Alter auch die Anzahl der zu gewinnenden Oozyten, aufgrund der altersbedingten Reduktion der Ovarialreserve, sinkt.

Als Ausdruck der Akzeptanz der Vitrifikationsmethode veröffentlichten die ASRM (American Society for Reproductive Medicine) bereits 2013 Leitlinien bzw. Empfehlungen, in denen u.a. die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten ihren bis dato experimentellen Charakter verlor und zur Routinemethode erklärt wurde, da weder eine erhöhte Rate von chromosomalen Aberrationen noch von Fehlbildungen oder Entwicklungsdefiziten bekannt wurde. Auch die europäische Fachgesellschaft (ESHRE) beschrieb keinerlei Vorbehalte gegenüber dieser Methode [58,170].

Werden die unfertilisierten Oozyten später im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung aufgetaut, ist – da vor der Kryokonservierung zur

Beurteilung der Reife die Kumuluszellen entfernt wurden – eine konventionelle in vitro-Fertilisation (IVF) nicht mehr möglich. Zur Fertilisierung wird daher, auch bei einem unauffälligen Spermogramm, eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) angewendet.

| Konsensbasiertes Statement 4.S21 | |
|---|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Die Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten weist keine erkennbar erhöhte Rate an Fehlbildungen oder Entwicklungsdefiziten der Kinder im Vergleich zur Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten auf. | |

4.4.4 Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten

4.4.4.1 Im Pronukleusstadium

Im Gegensatz zur Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten, stellt die Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten mit 2 Vorkernen (Pronukleusstadium), d.h. einen Tag nach der Eizellgewinnung, eine schon über lange Zeit erfolgreiche Methode dar und ist ein wesentlicher Bestandteil von assistierten reproduktionsmedizinischen Techniken. Die Auftaurate von bis zu 95 % sowie eine Schwangerschaftsrate von 25 % (Deutsches IVF Register DIR 2015) ist dabei wohl auf das Fehlen des Spindelapparats nach Beendung der Meiose zurückzuführen [152]. Die Kryokonservierung kann sowohl im Slow freezing-Verfahren, als auch mittels Vitrifikation vorgenommen werden – aber auch hier kristallisiert sich die Vitrifikation zunehmend als Methode der Wahl.

Wird eine Kryokonservierung von fertilisierten Oozyten geplant, sollte sich die Patientin in einer festen Partnerschaft befinden. Um dennoch die Unabhängigkeit der Frau zu gewährleisten, wird selbst bei einer festen Partnerschaft oft zu einem Splitting (50 % befruchtet, 50 % unbefruchtet kryokonserviert) geraten.

4.4.4.2 Im Embryonalstadium

Auch die Kryokonservierung von Embryonen, d.h. 3 - 5 Tage nach der Eizellgewinnung, ist international eine etablierte Methode – allerdings länderspezifisch gesetzlich geregelt.

Vergleicht man dabei die zwei unterschiedlichen Einfrierverfahren und ihre Erfolgsraten in der Literatur, dann zeigen langsam eingefrorene Embryonen nach dem Auftauen signifikant geringere Überlebens- und Teilungsraten im Vergleich zu Embryonen nach Vitrifikation (Tabelle 16), d.h. mit der Vitrifikation wird eine höhere Anzahl verwertbarer Blastozysten erzielt.

Des Weiteren zeigen langsam eingefrorene Blastozysten nach dem Auftauen signifikant geringere klinische Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten pro Embryotransfer-Zyklus im Vergleich zur vitrifizierten Blastozysten (Tabelle 17) [166,171,172].

Tabelle 16: Überlebensrate und Entwicklung von Embryonen nach Slow freezing oder Vitrifikation (offen/geschlossen). *p < 0,001, **p = Signifikant (Mod. nach [171]).

| | Slow Freezing | Vitrifikation (offen / geschlossen) |
|---|---------------|-------------------------------------|
| Überlebensrate pro Embryo nach Kryokonservierung/ Auftauen | 63,8 % | 89,4 %* / 87,6 %* |
| Intakte Morphologie aller Blastomere pro Embryo nach Kryokonservierung/ Auftauen | 44,3 % | 80,1 %* / 76,1 %* |

Tabelle 17: Schwangerschaftsoutcome von Blastozysten nach Slow freezing oder Vitrifikation.*p = Signifikant (Mod. nach [172] und [166]).

| | Slow Freezing | Vitrifikation |
|--|---------------|---------------|
|--|---------------|---------------|

| | Slow Freezing | Vitrifikation |
|---|---------------|---------------|
| Transferierte Blastozysten pro Kryokonservierung/Auftauen | 71,4 % | 84,5 %* |
| Klinische Schwangerschaftsrate pro transferierte Blastozyste | 23,8 % | 32,7 %** |
| Lebendgeburtrate pro transferierte Blastozyste | 17,7 % | 24,8 %*** |

Konsensbasierte Empfehlung 4.E35

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Selbst bei bestehender Partnerschaft soll zusätzlich das Einfrieren von unfertilisierten Oozyten angeboten werden.

4.5 Kryokonservierung von Ovarialgewebe

L. Lotz, A. Schüring

4.5.1 Schwangerschaftsraten

Die Kryokonservierung von ovariellem Gewebe mit anschließender Transplantation ist eine Methode des Fertilitätserhaltes, die sehr kurzfristig vor einer zytotoxischen Therapie durchgeführt werden kann. Sie kann unabhängig vom Zyklus erfolgen und führt somit zu keiner Verzögerung der onkologischen Therapie [173]. Die Methode eignet sich besonders für junge Patientinnen, da bei diesen Patientinnen die Ovarien noch sehr viele Eizellen enthalten und somit die Chancen für eine erfolgreiche Transplantation größer sind [173]. Auch bei präpubertären Mädchen ist die Methode durchführbar und stellt in dieser Altersgruppe die einzige Option zum Erhalt der Fertilität dar (siehe Kapitel 6.5.). Eine Altersobergrenze kann an Hand der Datenlage nicht klar definiert werden, jedoch zeigt die Erfolgsrate der Kryokonservierung von Ovarialgewebe eine Altersabhängigkeit mit einer höheren Chance für eine Schwangerschaft bei jüngeren Patientinnen [174,175].

Insgesamt wurden in Deutschland bis Juli 2015 bei 74 Frauen 95 Transplantationen durchgeführt [23]. Eine Subanalyse der 40 Frauen, bei denen eine Erst-Transplantation bei einem nachgewiesenen POI, also ohne erkennbare Ovarrestfunktion, vor ≥ 12 Monaten zum Analysezeitpunkt durchgeführt wurde, zählte 11 Schwangerschaften und 9 Geburten. Dies entspricht einer Geburtenrate pro Transplantation von ca. 23 % [23]. Die Zahlen aus Deutschland sind vergleichbar mit den Erfolgen im europäischen Ausland. In Dänemark wurden bei 41 Frauen insgesamt 53 Transplantationen durchgeführt. Bei 32 Frauen erfolgte, die Transplantation wegen eines Kinderwunsches und von diesen Patientinnen konnten 31 % mindestens ein Kind gebären [176]. Auch in Belgien und Spanien konnten ähnliche Schwangerschaftsraten pro Retransplantation erzielt werden. Insgesamt wurden bis jetzt weltweit 60 Geburten nach orthotroper Transplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe veröffentlicht. Von Bedeutung ist dabei, dass mindestens zwei Frauen je drei Kinder zur Welt brachten, wodurch der Nachweis einer langfristigen Wirksamkeit des Verfahrens erbracht ist [177]. Die Retransplantation von kryokonserviertem ovariellem Gewebe ist vor der heutigen Datenlage nicht mehr als experimentell anzusehen, sondern stellt eine zunehmend etablierte Möglichkeit der Fertilitätsprotektion für Patientinnen dar, die sich einer gonadotoxischen Therapie unterziehen müssen [178].

Des Weiteren gibt es Fallberichte, dass durch eine Retransplantation von präpubertärem Ovarialgewebe eine Induktion der Pubertät erzielt werden kann [179,180], und es liegt auch einen Fallbericht einer Geburt nach Retransplantation von kryokonserviertem prämenarchalem Gewebe vor. Dies zeigt, dass auch eine

Transplantation nach präpubertärer Kryokonservierung von Ovargewebe zu Schwangerschaften führen kann [181]. Allerdings muss in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass die Patientin zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme bereits 13 Jahre alt war mit beginnender Thelarch. Daten zur Transplantation von Ovarialgewebe von jüngeren Kindern liegen nicht vor. Eine Induktion der Pubertät sollte aufgrund der geringen Datenlage und kurzen Langlebigkeit des transplantierten Gewebes aktuell nicht empfohlen werden.

Konsensbasiertes Statement 4.S22

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist eine etablierte Methode, um die Fertilität nach der Behandlung der Krebserkrankung wiederherzustellen.

Konsensbasiertes Statement 4.S23

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Kryokonservierung von ovariellen Gewebe kann unabhängig vom Zyklus erfolgen und führt zu keiner relevanten Verzögerung der onkologischen Therapie.

4.5.2 Entnahme und Transport des ovariellen Gewebes

In der Regel wird das Ovarialgewebe antimesenterial per Laparoskopie entnommen. Die zu entnehmende Menge an Ovarialgewebe ist abhängig von der zu erwartenden Gonadotoxizität der onkologischen Therapie, d.h. je gonadotoxischer die Therapie, desto mehr Ovarialvolumen sollte entnommen werden. Bei einem hohen gonadotoxischem Risiko oder bei präpubertären Mädchen (aufgrund der geringen Größe der Ovarien) kann die Entnahme eines ganzen Ovars erforderlich sein. Ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Blutungen besteht abhängig von der onkologischen Erkrankung. Bei der Entnahme von Ovargewebe ist mit einer Komplikation pro 500 Laparoskopien zu rechnen, die eine operative Revision erforderlich macht (*FertiPROTEKT*-Register [150]).

Das gewonnene Ovarialgewebe sollte unmittelbar nach Entnahme in ein steriles Transplantationsmedium überführt und bei 4 bis 8 °C zum Aufbereitungsort transportiert werden. Von dem Ovargewebe sollte ein kleines Gewebestück abgesetzt und in Formalin in die Pathologie zum Ausschluss von Metastasen gegeben werden. Einrichtungen, welche die Möglichkeit nicht besitzen, eine

Kryokonservierung des Ovargewebes selbst durchzuführen, können das ovarielle Gewebe in einem geeignetem Transportbehältnis zu einem für die Gewebeverarbeitung spezialisierten Zentrum mit angeschlossener Kryobank des Netzwerkes *FertiPROTEKT* verschicken. Wie lange der Transport des Gewebes sein darf, ohne das mit einem erheblichen Verlust von Follikeln zu rechnen ist, ist derzeit noch nicht ausreichend belegt. Untersuchungen zeigen, dass die Hypothermie des ovariellen Gewebes in verschiedenen Transportzeiträumen bis zu 26 Stunden andauern kann, ohne die Follikel zu schädigen [182-185].

| Konsensbasierte Empfehlung 4.E36 | |
|--|----------------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Der Transport des entnommenen Gewebes soll gekühlt (4-8°C) in ein für die Kryokonservierung spezialisiertes Zentrum erfolgen. Das Gewebe soll zeitnah, bis maximal 24 Stunden nach Entnahme, verarbeitet werden. | |

4.5.3 Kryokonservierung des entnommenen Gewebes

Die Kryokonservierung kann auf zwei Arten erfolgen, das „slow-freezing“ Verfahren oder die Vitrifikation. Beide Methoden finden weltweit Anwendung. Aufgrund der höheren Effektivität in der Routine wird aktuell das „slow-freezing“ Verfahren empfohlen [173]. Bis auf eine veröffentlichte Geburt nach Retransplantation von kryokonservierten ovariellen Gewebe wurde das Gewebe in allen Fällen langsam eingefroren [14][186].

4.5.4 Transplantation des Gewebes

Im Falle eines Versagens der Ovarialfunktion kann nach erfolgreicher onkologischer Therapie und bei bestehendem Kinderwunsch die Retransplantation des Ovarialgewebes zur Wiederherstellung der Fertilität durchgeführt werden. Die Retransplantation des Ovarialgewebes erfolgt in der Regel per Laparoskopie. Die Operationsrisiken sind vergleichbar mit den Risiken bei anderen laparoskopischen Eingriffen. Mögliche Risiken sind eine Nachblutung oder eine Wundinfektion, die in < 1 % der Fälle auftreten [187,188]. Die Retransplantation erfolgt im klinischen Alltag vornehmlich orthotrop, d.h. auf oder in das Ovar oder in die Beckenwand lateral der Ovarien. Dazu wird ein Stück des Rindengewebes des verbliebenen Ovars entfernt oder eine Keilinzisionen am Ovar durchgeführt, um die Medulla und die darin verlaufenden Blutgefäße freizulegen. Die kortikalen Stücke werden entweder mit Einzelknopfnähten angenäht oder auf dem Ovar mit Interceed-Netz oder Fibrinkleber fixiert. Alternativ kann in der Nähe des Eileiters eine peritoneale

Tasche in der Fossa ovarica präpariert werden, in die die Gewebstücke eingebracht werden. Prinzipiell ist eine natürliche Schwangerschaft möglich; vorausgesetzt die Eileiter der Patientin sind intakt. Daher sollte bei der Retransplantation des Ovarialgewebes eine Durchgängigkeitsprüfung der Eileiter erfolgen und ggf. auch eine Hysteroskopie erwogen werden. Bei einer heterotopen Transplantation werden die ovariellen Gewebstücke außerhalb der Peritonealhöhle, wie z.B. dem Unterarm oder der Bauchdecke, implantiert. Eine Schwangerschaft ist nur mithilfe der In-vitro-Fertilisation möglich und es bietet kein optimales Umfeld für die Follikelreifung. Im Durchschnitt dauert es ca. 3 - 6 Monate bis das retransplantierte Ovar Zeichen der Wiederaufnahme seiner Funktion aufweist (FSH-Abfall, Östradiol-Anstieg) [189]. Nach dieser Zeit setzt in den meisten Fällen auch die Menstruationsblutung ein und es zeigen sich regelmäßige Zyklen. Eine Spontanschwangerschaft kann angestrebt werden, wenn die Tuben durchgängig sind und keine anderen relevanten Sterilitätsfaktoren vorliegen. Es kann ein Zyklusmonitoring durchgeführt, die Ovulation mit HCG induziert und ein Verkehr zum Optimum empfohlen werden. Die Gabe von Gonadotropinen beschleunigt den Verbrauch des Primordialfollikel-Pools und daher sollte auf eine sofortige Stimulationsbehandlung verzichtet werden [190]. Bei ausdrücklichem Wunsch der Patientin, den Kinderwunsch so schnell wie möglich zu erfüllen, kann mit einer low-dose FSH-Stimulation das Wachstum von mehreren reifen Follikeln angestrebt werden. Alternativ können auch in mehreren Spontanzyklen oder stimulierten Zyklen die gewonnen Eizellen vitrifiziert werden, sodass ein Eizellpool geschaffen wird für eine spätere Anwendung einer assistierten reproduktionsmedizinischen Technik [191]. Bei beeinträchtigter Tubenfunktion oder andrologischen Sterilitätsfaktoren müssen weiterführende Techniken der assistierten Reproduktion wie IVF oder ICSI angewandt werden. Die mittlere Dauer der Ovarfunktion nach Transplantation beträgt im Durchschnitt ca. 5 Jahre; abhängig von der Follikelanzahl im Ovarialgewebe und damit vom Alter der Frau zum Zeitpunkt der Kryokonservierung [177]. An die Transplantation eines weiteren Teils des kryokonservierten Ovarialgewebes sollte gedacht werden, wenn das Serum-FSH 6 Monate nach Transplantation nicht unter einen Wert von 15 IU/ml abgesunken ist.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Transplantation des ovariellen Gewebes soll orthotop, d.h. auf bzw. in das Ovar oder retroperitoneal ovarnah erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der Transplantation von Ovargewebe soll eine Fertilitätsbeurteilung (tubare, uterine und extrauterine Faktoren) und ggf. Korrektur erfolgen.

4.5.5 Risiko für ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung nach Retransplantation

Bei der Autotransplantation des ovariellen Gewebes von Krebspatientinnen besteht ein Risiko, mit dem kryokonserviertem Gewebe ein Rezidiv zu verursachen. Das Ausmaß des Risikos für ein Wiederauftreten der malignen Erkrankungen nach Retransplantation hängt vor allem von der Art der Erkrankung, dem Stadium und der Menge an transferierten malignen Zellen ab. Tabelle 18 zeigt eine Zusammenstellung der Tumorentitäten mit den unterschiedlichen Risiken einer Beteiligung des Ovars am Krebsgeschehen [189].

Bei Leukämiepatienten ist das Risiko als hoch einzustufen. In Untersuchungen von kryokonservierten Ovarialgewebe-Proben wurden Metastasen im Gewebe von Patientinnen mit Leukämien wiederholt beobachtet, sowie im Gewebe von einer Patientin mit Ewing Sarkom [192]. Im Gegensatz dazu zeigten Studien bei Lymphom-Patientinnen ein nur geringes Risiko zur Übertragung von malignen Zellen bei der Retransplantation. Im Ovarialgewebe von Patientinnen, die an einem Mammakarzinom erkrankten, wurden in klinischen Untersuchungen ebenfalls keine Metastasen entdeckt. Allerdings besteht hier ein gewisses Risiko für das Vorhandensein von malignen Zellen im kryokonservierten Ovarialgewebe, da bei Brustkrebspatientinnen das Vorkommen von ovariellen Metastasen in fortgeschrittenen Stadien zwischen 13,2 %- 37,8 % variiert [193,194]. Es sind zwei Fälle bekannt, in denen es nach der Transplantation zu einem Lokalrezidiv in der Brust kam. Allerdings konnten im Vorfeld keine Metastasen im ovariellen Transplantat nachgewiesen werden. Dies kann als ein Hinweis darauf gewertet werden, dass nicht das Transplantat die Ursache für das Lokalrezidiv war [195,196]. Problematisch ist die Retransplantation von Ovarialgewebe auch bei Ovarialtumoren [197]. Es ist ein Fall einer Patientin mit Granuloszelltumor bekannt, bei der es nach heterotropher Retransplantation in die Bauchdecke und anschließender low-dose Stimulation zu einem Rezidiv des Tumors kam. Zwar wurden Metastasen am Zwerchfell und dem Peritoneum der Beckenwand festgestellt, jedoch konnten keine malignen Zellen im ovariellen Gewebetransplantat nachgewiesen werden. Daher scheinen nicht maligne Zellen des Transplantats das Rezidiv des hormonabhängigen Granuloszelltumors verursacht zu haben, sondern möglicherweise andere Faktoren, wie z.B. die

hormonellen Veränderungen während der Stimulationsbehandlung und/oder der Schwangerschaft [198].

Das Risiko, durch eine Retransplantation von Ovargewebe ein Rezidiv zu verursachen, ist für die meisten Tumorarten als grundsätzlich gering anzusehen. Insgesamt muss jedoch die Datenlage hinsichtlich einer ovariellen Metastasierung für die meisten Tumorentitäten als unzureichend bewertet werden. Daher müssen die Patientinnen vor jeder Retransplantation eingehend über die begrenzte Datenlage und mögliche Risiken aufgeklärt werden. Des Weiteren muss eine histologische, unter Umständen auch immunhistochemische oder molekularbiologische Untersuchung in einer repräsentativen Biopsie stattfinden.

Tabelle 18: Risiko einer ovariellen Metastasierung bei verschiedenen Tumorarten (modifiziert nach Dolmans et al. [199] und Bastings et al. [196]).

| Hohes Risiko | Moderates Risiko | Geringes Risiko |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➔ Leukämie ➔ Neuroblastom ➔ Burkitt Lymphom ➔ Ovarialtumore | <ul style="list-style-type: none"> ➔ Mammakarzinom Stadium IV ➔ (lobuläre Subtypen) ➔ Darmkrebs ➔ Endometriumkarzinom ➔ Magenkarzinom ➔ Adenokarzinom der Zervix ➔ Non-Hodgkin Lymphom ➔ Ewing Sarkom | <ul style="list-style-type: none"> ➔ Mammakarzinom Stadium I-III (duktale Subtypen) ➔ Squamöses Zervixkarzinom ➔ Hodgkin-Lymphom ➔ Osteosarkom ➔ Nongenitales Rhabdomyosarkom ➔ Wilms-Tumor |

Konsensbasiertes Statement 4.S24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Risiko für ovarielle Metastasen ist für keine Tumorart auszuschließen. Ein erhöhtes Risiko wurde bisher für Leukämien, Neuroblastome, Burkitt-Lymphome, und maligner Ovarialtumore nachgewiesen.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E39

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin soll vor der Entnahme des Gewebes über das mögliche Risiko einer Übertragung maligner Zellen durch die Transplantation von Ovargewebe aufgeklärt werden.

4.6 Fertilitätserhaltende oder fertilitäts(wieder)herstellende Maßnahmen bei Uterusbestrahlung

R. Dittrich

Bei bestehendem Kinderwunsch sind die Dosis am Uterus sowie das bestrahlte Volumen des Organs möglichst gering zu halten, auch wenn keine klare Dosis-Volumen-Wirkungsbeziehung definiert ist. Dies ist mit modernen Bestrahlungstechniken oft realisierbar.

Als fertilitätserhaltende oder fertilitäts(wieder)herstellende Maßnahmen bei Uterusbestrahlung gibt es theoretisch 3 Möglichkeiten. Als fertilitätserhaltende Maßnahme gibt es zurzeit nur das „uterine shielding“. Dabei wird entweder über Bleiabschirmung oder verringerte Strahlendosis am Uterus die Strahlenbelastung für den Uterus gesenkt. Ist der Uterus so geschädigt, dass eine Schwangerschaft ausgeschlossen ist, gibt es zur Erlangung einer Schwangerschaft (falls eigene Eizellen noch vorhanden sind) die Möglichkeit der Leihmutterschaft. Die Leihmutterschaft ist jedoch in Deutschland aufgrund des Embryonenschutzgesetzes verboten. Eine neue Alternative dazu ist die Transplantation von gespendeten Uteri. Unterdessen wurden weltweit bereits 4 Kinder nach Uterustransplantation geboren [200].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei bestehendem Kinderwunsch soll die Dosis am Uterus durch moderne Bestrahlungsplanung und -techniken so gering wie irgend möglich gehalten werden.

4.7 Kombination fertilitätsprotektiver Maßnahmen

R. Dittrich, L. Lotz

Zur Steigerung der Effektivität der fertilitätsprotektiven Maßnahmen kann eine Kombination der einzelnen Techniken erwogen werden [201]. Dies sollte vor allem bei Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine primäre Ovarialinsuffizienz diskutiert werden.

Für eine Kombination der Oozytengewinnung mit der Kryokonservierung von Ovarialgewebe bieten sich zwei Vorgehensweisen an: Es besteht die Möglichkeit, zunächst Ovarialgewebe laparoskopisch zu entnehmen und einige Tage später eine Gonadotropinstimulation einzuleiten [161,162]. Alternativ kann eine ovarielle Stimulationsbehandlung durchgeführt werden und am Tag der Follikelpunktion gleichzeitig Ovarialgewebe zur Kryokonservierung entnommen werden [202]. Bei beiden Verfahren ist die Anzahl der gewonnenen Oozyten vergleichbar mit einer alleinigen Stimulationsbehandlung. Komplikationen wie z. B. eine ovarielle Blutung traten nicht auf [161,162,202]. Die theoretische Chance auf eine zukünftige Schwangerschaft lässt sich durch die Kombination beider Techniken rechnerisch auf ca. 40 – 50 % erhöhen [174]. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass keine Daten zur Schwangerschaftsrate nach Transfer der gewonnenen Oozyten oder Retransplantation des Ovarialgewebes vorliegen.

Beim Aufbereiten des biopsierten Ovarialgewebes können unreife Oozyten aus kleinen antralen Follikeln punktiert, in vitro maturiert und kryokonserviert werden. Die in vitro Maturation von Oozyten im Zuge einer Kryokonservierung von Ovarialgewebe bietet eine additive Option des Fertilitätserhalts - ohne zusätzliches Risiko und Mehraufwand für die Patientin [203]. Die Schwangerschaftsraten der In-Vitro-Maturation sind derzeit jedoch noch limitiert [165,204] und hängen entscheidend von der Zahl der gewonnenen Oozyten ab [203,205]. Die Methode der In-vitro-Maturation ist daher als experimentell zu werten.

Zusätzlich zur Kryokonservierung von Oozyten und/ oder Ovarialgewebe können GnRH-Agonisten appliziert werden. Dies können z.B. im Rahmen der ovariellen Stimulation zeitgleich mit der Ovulationsinduktion appliziert werden [174]. Bezüglich der Effizienz dieser additiven Maßnahme liegen keine Daten vor.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E41

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kombination verschiedener fertilitätserhaltender Maßnahmen (z.B. der Kryokonservierung von Eizellen, Kryokonservierung von Ovarialgewebe und/oder der Gabe von GnRH-Agonisten) zur Steigerung der Effektivität soll der Patientin angeboten werden.

5 Methoden der Fertilitätsprotektion bei Jungen und Männern

S. Kliesch

Umfragen Ende des 90er Jahre zeigten, dass lediglich 24% der betroffenen Tumorpatienten tatsächlich Spermien kryokonservieren [206]. Diese geringe Rate liegt u.a. auch daran, dass nur ein Viertel aller onkologisch tätigen Ärzte ihre Patienten auf diese Möglichkeit hinweist. Da zwischenzeitlich mehrere Gerichtsurteile vorliegen, die dem Patienten neben der medizinischen auch die rechtliche Notwendigkeit eines Anspruches auf diese Form der Beratung und Durchführung einer Fertilitätsreserve zuerkennen, sollte eine verbesserte Beratungssituation zu erwarten sein. In der Tat wurden 2006 über die ASCO (American Society of Clinical Oncology) Empfehlungen diesbezüglich formuliert. Eine Umfrage aus dem Jahr 2013 zeigt jedoch letztlich nur eine Verbesserung auf 39% der Onkologen, die ihre Patienten im Hinblick auf eine Fertilitätsreserve beraten [207]. Auch die Behandlung benigner Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Organtransplantationen) kann aufgrund der angewandten und potentiell gonadal toxischen Medikationen zu einer Fertilitätseinschränkung führen.

| Konsensbasiertes Statement 5.S25 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die Beratung der onkologisch erkrankten Patienten im Hinblick auf die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien zur Fertilitätsreserve ist noch unzureichend. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E42 | |
|---|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Die Aufklärung über die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion soll zum Standard der präinterventionellen Therapieplanung und –beratung für Patienten gehören, die eine potentiell gonadentoxische Therapie erhalten werden oder deren Fertilität durch operative Maßnahmen kompromittiert werden könnte. Dies gilt für alle Männer unabhängig vom Alter und der Erkrankung. | |

5.1 Kryokonservierung von Spermien

Die Kryokonservierung von Spermien ist die präventive Behandlungsmöglichkeit, um durch Infertilität bedrohten männlichen Jugendlichen und Erwachsenen eine spätere Vaterschaft zu ermöglichen und ein etabliertes und akzeptiertes Standardverfahren [208-210]. Über 80% der informierten Betroffenen können bei Wunsch erfolgreich ein Kryodepot anlegen [211]. Die Behandlung sollte in jedem Fall vor Einleitung der gonadotoxischen oder operativen Therapie erfolgen.

Die Kryokonservierung von Spermien aus dem Ejakulat ist eine effektive Therapie, die allerdings mit einem Verlust von vitalen Zellen um ca. 50% einhergeht [212].

Mit dem Angebot der Kryokonservierung von Spermien sind für den Patienten keine Risiken verbunden, das Verfahren kann zeitnah erfolgen, eine Therapieverzögerung ist nicht zu erwarten. Im Hinblick auf spätere Nachkommen gibt es keine Hinweise, dass die Verwendung kryokonservierter Samenproben onkologisch erkrankter Patienten mit einem erhöhten Missbildungsrisiko der Nachkommen einhergeht.

Das Ejakulat für die Fertilitätsprotektion sollte gewonnen und gelagert werden, bevor ein jugendlicher oder erwachsener Mann sich einer potentiell fertilitätsschädigenden Prozedur oder Exposition unterzieht.

Beim Jugendlichen kann das Hodenvolumen *im niedrigen bis subnormalen Erwachsenenbereich* auf eine bereits initiierte Spermatogenese hinweisen. Adoleszente Jungen weisen im Vergleich zu erwachsenen Patienten unabhängig von der Grunderkrankung vergleichbare Ejakulatparameter bei der Kryokonservierung auf [208,209,213].

Die Gewinnung der Probe erfolgt durch Masturbation des Patienten. Bei deutlich reduzierter Samenqualität (entweder sehr wenige Spermien oder extrem wenige motile Spermien) sollte die Anlage eines zweiten Depots mit dem Patienten diskutiert und ermöglicht werden.

Bei Patienten, bei denen eine Ejakulation oder eine Masturbation z.B. aufgrund religiöser Hintergründe nicht möglich ist, kann die **transrektale Elektroejakulation** unter Allgemeinanästhesie eine Alternative zur Gewinnung einer Samenprobe darstellen. Dieses Verfahren wird vielfach bei Rückenmarksgeschädigten unter Kontrolle der rektalen Temperatur und kontrollierter Elektrostimulation durchgeführt [214]. Ergänzend werden über einen Katheter z.B. 30 ml Spermientransportmedium in die Blase vorgelegt, bevor die anogenitale Elektroejakulation erfolgt. Das so gewonnene Ejakulat wird nach erfolgter Elektroejakulation analysiert und aufbereitet (nach WHO Kriterien). Zusätzlich kann abschließend der mittels Katheter gewonnene Urin mit der retrograden Ejakulatportion aufgefangen werden und ebenfalls auf Spermien untersucht und ggfs. aufbereitet werden. Insgesamt sind die Erfahrungen bei jugendlichen und erwachsenen Tumorpatienten limitiert [215-217]. Die Methode ist bei 85% der Betroffenen erfolgreich anwendbar, aber nur 60% haben letztlich auch vitale Spermien und eine ausreichende Konzentration

von Spermien in den gewonnenen Proben. Bei gut der Hälfte der Patienten ist also letztlich ergänzend oder alternativ die testikuläre Spermienextraktion erforderlich [218]. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Umstände, dass die technischen Voraussetzungen für eine transrektale Elektrostimulation nur in einigen wenigen Zentren vorgehalten werden, erscheint das Verfahren zur Fertilitätsprotektion bei Tumorerkrankungen den anderen Optionen derzeit unterlegen.

Die Kryokonservierung ebenso wie die Lagerung der Spermien ist ein komplexes Verfahren und stellt hohe Anforderungen an die Verantwortung und Zuverlässigkeit des Labors und des Laborpersonals. In Deutschland ist die Voraussetzung für die Kryokonservierung von Spermien die Genehmigung nach AMG § 20b und für die spätere Verwendung die Erlaubnis nach § 20c AMG. Ein maximal drei Monate alter HIV und Hepatitisstest müssen vorliegen, und zwar ebenfalls in einer Einrichtung, die über die Erlaubnis nach § 20b AMG verfügt oder mit dieser vertraglich geregelt kooperiert. Entsprechende vertragliche und haftungsrechtliche Aspekte sind zu beachten sowie ein adäquates Risikomanagement [219,220], welches entsprechende Alarmsysteme, das Risiko der Kreuzkontamination mit infektiösen Agentien, die Konstanz der Temperatur der kryokonservierten Proben, die eindeutige Identifizierung mit einem sicheren Kodiersystem in den Focus nimmt. Idealerweise sollte ein MTA nur eine Probe zu einem Zeitpunkt verarbeiten.

Es gibt verschiedene Kryokonservierungsprotokolle für Ejakulatspermien sowie kommerziell verfügbare Kryoprotektiva, die dem Ejakulat beigemischt werden unter Beachtung entsprechender Inkubationszeiten. Bei der Versendung von kryokonservierten Samenproben sind die jeweiligen nationalen und internationalen Gesetze für die Versendung von flüssigem Stickstoff und humanem biologischen Material zu beachten.

Vor der Verwendung der kryokonservierten Proben müssen diese aufgetaut und vom Kryoprotektivum gereinigt werden. Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur wird der Inhalt für die assistierte Befruchtungsbehandlung aufbereitet oder für die Bestimmung der Auftaumotilität vorbereitet (um das Ergebnis der Kryokonservierung auszutesten). Das Kryoprotektivum muss durch Verdünnung in kleinen Volumenschritten ausgewaschen werden.

Durch die Kryokonservierung und das spätere Wiederauftauen tritt ein signifikanter Verlust vitaler Zellen ein, der um die 50% liegt – und zwar unabhängig davon, welche Grunderkrankung primär zur Kryokonservierung der Spermien geführt hat [212,221].

Konsensbasiertes Statement 5.S26

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Spermien ist ein etabliertes und akzeptiertes Standardverfahren zum Erhalt der Fertilität.

Konsensbasiertes Statement 5.S27

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Adoleszente und Erwachsene weisen vergleichbare Ejakulatparameter bei der Kryokonservierung auf, die jedoch durch die Grunderkrankung beeinflusst sein können.

Konsensbasiertes Statement 5.S28

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Verlust vitaler Zellen durch die Kryokonservierung und den Wiederauftauvorgang ist unabhängig von der Grunderkrankung und dem Alter der Patienten.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E43

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Kryokonservierung von Spermien soll Adoleszenten und Erwachsenen vor einer potentiell gonadentoxischen Therapie oder einer operativen Therapie, die die Fertilität beeinträchtigen kann, angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E44

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Kryokonservierung von Spermien soll vor Beginn der Therapie erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E45

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Ist die Kryokonservierung von Spermien vor der Therapie nicht erfolgt, kann sie in Einzelfällen und frühzeitig nach Therapiebeginn unter Aufklärung über mögliche Risiken erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E46

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Im Fall einer Azoospermie (oder Aspermie) sollte die testikuläre Spermienextraktion (TESE) angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E47

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Fall einer Ejakulationsstörung oder auch anderen Gründen, die eine Masturbation nicht zulassen, soll der Patient über alternative Möglichkeiten der Spermengewinnung mit begrenzten Erfolgsaussichten aufgeklärt werden.

5.2. Kryokonservierung von Hodengewebe

Rund 20% aller Tumorpatienten sind zum Zeitpunkt der Erkrankung azoosperm oder nicht mehr in der Lage, zu ejakulieren. Für diese Patienten besteht die Möglichkeit, durch eine operative Hodenfreilegung und die Durchführung einer – heutzutage optimalerweise mikrochirurgischen - testikulären Spermienextraktion Spermien aus dem Hodengewebe zu gewinnen und zu kryokonservieren [222-224]. Dieses Verfahren ermöglicht 60-70% dieser Patienten die Chance, fertilisierungsfähige Spermien einzufrieren [223].

Bei Männern, die nicht ejakulieren können, gelingt in sehr seltenen Fällen bei einer retrograden Ejakulation (posttraumatische, postoperative oder postradiogene Folge) die Kryokonservierung von Spermien aus Urin nach medikamentöser Therapie mit Imipramin [225] oder nach rektaler Stimulation in Narkose. Bei gleichzeitig zu vermutender gonadaler Toxizität der vorausgegangenen Therapie kann es sinnvoll sein, entweder simultan mit der rektalen Stimulation oder primär die testikuläre Spermengewinnung in Betracht zu ziehen, wenn eine medikamentöse Behandlung nicht erfolgreich ist. Problematisch ist der Zeitfaktor: die medikamentöse Vorbehandlung benötigt mindestens 7 Tage, bis geklärt ist, ob eine Antegradisierung der Ejakulation erreicht werden kann.

Ein Übertragungsrisiko von Tumorzellen bei der späteren Verwendung kryokonservierter Samenzellen gibt es nicht. Dies gilt auch für testikulär gewonnene Spermien. Insbesondere bei Hodentumorpatienten werden häufig testikuläre Spermien aus dem Hodentumor benachbarten Regionen gewonnen. Auch hier besteht weder für die Verwendung dieser Samenzellen noch für die Nachkommen ein erhöhtes Risiko durch das Therapieverfahren per se.

Die operative Spermengewinnung geht mit dem potentiellen Risiko einer Operation und der damit verbundenen Narkose einher. Das Risiko für Nachblutungen, Infektionen und Wundheilungsstörungen liegt in erfahrenen Händen bei < 5% über alle Patientengruppen und muss sicher individuell in der jeweiligen Situation mit dem Patienten besprochen werden [223,226].

Insbesondere bei peripubertären Jugendlichen kann die Methode der Gewinnung einer Samenprobe durch rektale Elektrostimulation diskutiert werden. Da eine Anästhesie in diesen Fällen erforderlich ist und gerade beim Jugendlichen in der Pubertätsentwicklung die Fähigkeit zur Ejakulation auch ein Zeichen der pubertären Reife darstellt, sollte in diesen Fällen der testikulären Samenzellgewinnung im Rahmen einer Narkose der Vorzug gegeben werden, da simultan bei noch fehlender Reife des Keimepithels die Kryokonservierung von Stammzellen ermöglicht wird (s. Kap 5.4) [227].

Die Hodengewebsentnahme mit dem Ziel der testikulären Spermienextraktion (TESE) erfolgt nach Eröffnung der Skrotalhaut und Freilegung der Hoden beidseits

üblicherweise in Allgemeinanästhesie nach entsprechender präoperativer Aufklärung des Patienten. Optimal ist die Entnahme in mikrochirurgischer bzw. mikroskopisch assistierter Technik (Mikro-TESE, mTESE), alternativ multilokulär aus verschiedenen Arealen des Hodens (Standard-TESE) unter Beachtung der gängigen operativen Standards.

Die Feinnadelpunktion ist der offenen Hodengewebsentnahme im Hinblick auf Spermienausbeute und postoperative Narbenbildung unterlegen und wird nicht mehr empfohlen [224].

Die Kryokonservierung von Hodengewebe mit testikulären Spermien erfolgt je nach Labor unterschiedlich. Der Kryokonservierung der Spermien im Hodengewebeverbund ist der Vorzug zu geben vor der Kryokonservierung der isolierten Spermien, da der Gewebeverbund insbesondere bei sehr eingeschränkter Qualität der Hodengewebsproben die Spermien beim Kryo- und Auftauvorgang besser schützt. Ebenso wie die Kryokonservierung von Ejakulatspermien erfolgt die Kryokonservierung nach Zugabe von einem kommerziell erhältlichen Kryoprotektivum (auf Glycerolbasis). Der Einfriervorgang erfolgt schrittweise mit einem programmierbaren Einfriergerät. Die Voraussetzungen, die Sicherheitsvorgaben und Anforderungen an die Kryokonservierung von postpubertärem Hodengewebe entsprechen denen für Ejakulatspermien.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E48

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gewebeentnahme zur Gewinnung von testikulären Spermien soll multilokulär in Standardtechnik oder in mikrochirurgischer Technik erfolgen. Die Feinnadelpunktion des Hodens wird nicht empfohlen.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E49

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Beim frühpubertären Jugendlichen mit noch nicht gesicherter Reife des Keimepithels sollte bei Azoospermie oder fehlender Spermarche die operative Gewebeentnahme sowohl auf die Kryokonservierung von testikulären Spermien als auch von gonadalen Stammzellen (derzeit noch experimentell; siehe Kapitel 5.4) ausgerichtet sein.

5.2 Gonadenschutz bei Bestrahlung

Der Gonadenschutz mit gonadalem Schutzschild resultiert in einer Reduktion um das 3 bis 10-fache der Strahlendosis, die den Hoden erreicht, in Abhängigkeit der Distanz des Strahlenfeldes zu den Hoden [228]. Aufgrund der erheblichen Empfindlichkeit der Spermatogenese gegenüber der Strahlung ist ein vollständiger Schutz selten gegeben.

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E50 | |
|---|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Die Gonaden sollen – sofern die Intention der Radiatio und das zu bestrahlende Gebiet dies zulassen – geschützt werden. | |

5.3 Experimentelle Ansätze - Kryokonservierung von spermatogonialen Stammzellen

Therapeutische Ansätze, die Gonaden durch eine endokrine Therapie vor der Schädigung durch zytotoxische Substanzen zu schützen, waren allesamt erfolglos [229]. Tierexperimentell erfolgreiche neue Substanzen, wie der Immunmodulator AS101 haben bislang nach guten Ergebnissen im Tiermodell noch nicht ihren Erfolg beim Mann zeigen können [230].

Für präpubertäre Knaben oder frühpubertäre Jugendliche, deren Spermatogenese noch nicht ausgereift ist, besteht experimentell die Möglichkeit zur Hodengewebsentnahme des unreifen Gewebes, in dem die spermatogonialen Stammzellen ruhen und kryokonserviert werden können [227].

Natürlich sollte der operative Eingriff zur Hodengewebsentnahme in Kombination mit anderen narkoseabhängigen Maßnahmen koordiniert und kombiniert werden (z.B. Knochenmarkspunktion, Portimplantation). Eine Therapieverzögerung durch die fertilitätsprotektive Maßnahme sollte nur dann in Kauf genommen werden, wenn dies aus onkologischer Sicht vertretbar ist. Ist der Patient 12 Jahre oder älter, dann sollte durchaus überlegt werden, eine doppelte Strategie bzgl. der Kryokonservierung anzubieten: die Kryokonservierung auf DMSO Basis zur Asservierung von spermatogonialen Stammzellen aus dem Hodengewebe und die Kryokonservierung von Hodengewebe (üblicherweise auf Glycerolbasis) zur Gewinnung testikulärer Spermien [227].

Beim präpubertären Kind ist die Spermatogenese noch nicht initiiert, so dass hier ausschließlich die experimentelle Option der Entnahme von spermatogonialen Stammzellen (SSC) mittels Hodenbiopsie zum Tragen kommt [227,231,232]. Die Auswertung einer Umfrage der ESHRE Task Force on Male Fertility Preservation im

Jahr 2012 zeigt, dass in 7 aktiven europäischen Zentren bis Dezember 2012 bei 266 Jungen in einer Altersspanne vom ersten Lebensjahr bis 16 Jahre mit malignen und zum Teil auch nicht-malignen Erkrankungen Hodengewebe kryokonserviert wurde. Weitere 7 Zentren planten zu diesem Zeitpunkt, ein Angebot zur Fertilitätsprotektion beim Jungen zu etablieren [227]. Der ausführlichen Aufklärung und Beratung der Betroffenen Eltern (und Kinder) kommt ein extrem hoher Stellenwert zu [231,233,234]. Auch Kinder unter 12 Jahre sind bei einer adäquaten Kommunikationsweise durchaus in der Lage, einer Aufklärung über Fragen der späteren Zeugungsfähigkeit zu folgen, wobei bei Kindern über 12 Jahren die Tragweite und die Entscheidungsfindung in einem signifikant höheren Prozentsatz verstanden werden [235].

5.3.1 Kryokonservierung von spermatogonialen Stammzellen

Die Entnahme von Hodengewebe für die Kryokonservierung von spermatogonialen Stammzellen beim Kind erfolgt als offene Biopsie an einem Hoden. In Deutschland sind das Vorliegen eines Ethikvotums zusätzlich zu den gesetzlichen Anforderungen für die Entnahme und Verarbeitung von Geweben nach AMG §§ 20b und 20c sowie die zusätzliche Beachtung von Richtlinien für die spätere Verwendung der spermatogonialen Stammzellen Voraussetzung bei diesem experimentellen Verfahren. Unter dem Namen *Androprotect* wurde 2012 in Deutschland die Arbeit zur Etablierung eines Netzwerkes aufgenommen, das seinen Ursprung am Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie des Universitätsklinikums in Münster hat. Nach Vorliegen der Einverständniserklärung der Eltern (und des Kindes/Jugendlichen) sowohl für das experimentelle Vorgehen als auch die Operation, werden 3 ca. reiskorngroße Biopsien aus einem Hoden entnommen. Die drei Biopsien werden unterschiedlich verarbeitet. Das Netzwerk *Androprotect* befindet sich im Aufbau mit dem Ziel, für alle kideronkologischen und kiderurologischen Zentren die Kryokonservierung und Analyse der Proben der Betroffenen zu ermöglichen.

Informationen können unter andrologie@ukmuenster.de angefordert werden (www.androprotect.de, www.andrologie.ukmuenster.de) [232,236].

Drei grundsätzliche Strategien der weiteren Verwendung dieser Stammzellenproben werden im Rahmen eines internationalen Forschungsverbundes erforscht mit dem Ziel, eine spätere Refertilisierung des Patienten zu erreichen. Drei grundsätzlich unterschiedliche Strategien sind denkbar:

- Gewebetransplantation ektop oder orthotop
- Injektion/Transplantation von spermatogonialen Stammzellen
- In-vitro Spermatogenese

Bei der Gewebetransplantation bleibt die SSC in ihrer somatischen Umgebung. Das hormonelle Milieu wird zur Stimulation der Spermatogenese genutzt. Das Risiko der Übertragung maligner Zellen muss ausgeschlossen werden können. Eine Ausreifung der Spermatogenese nach skrotaler Transplantation konnte im nicht-humanen Primatenmodell gezeigt werden [237]. Im Mausmodell konnte die intratestikuläre Transplantation erfolgreich angewendet werden [238]. Der funktionelle Nachweis der Intaktheit der Spermien fehlt im nicht-humanen Primatenmodell, konnte im Mausmodell und auch im Kaninchen (hier nur nach Xenografting) mit Hilfe der ICSI gezeigt werden [239-241].

Die Transplantation von testikulären Stammzellen mit anschließender Neubesiedlung der Hodentubuli wurde 1994 erstmals durchgeführt und seitdem weiterentwickelt. Sie stellt eine Standardmethode zur Erforschung testikulärer Stammzellen und zur Refertilisierung von genetisch oder experimentell infertiler Mäusen dar [242].

Eine der größten Schwierigkeiten bei der Verarbeitung von SSC ist ihre Isolierung und in vitro Kultivierung, da diese Zellen weder ihr Stammzellpotential verlieren, noch genetische oder epigenetische Aberrationen entwickeln dürfen [243-245]. Im Rhesusaffen konnte erfolgreich nach Chemotherapie mit Alkylanzien mittels Stammzelltransplantation die Spermatogenese in vivo durchlaufen und die gewonnen Spermien für die erfolgreiche Fertilisierung nach ICSI eingesetzt werden [246]. Die Injektion von SSC über das Rete testis scheint ebenfalls eine Option zu sein [247,248].

Voraussetzungen für eine spätere erfolgreiche klinische Anwendung dieser experimentellen Ansätze sind neben der ausreichenden Gewinnung von SSC die Sicherheit der Kryoprotokolle, die Vermeidung einer Tumorzellkontamination, die ausreichende Anreicherung der Zellen und effiziente, nicht-invasive Transfermethoden.

Die in vitro Generierung von Spermien aus Stammzellen erscheint nach dem heutigen Stand der Technik als die potentiell sicherste Methode ohne Kontaminationsrisiko. Die bislang experimentellen dreidimensionalen Kultursysteme und Organkulturen sind bislang nur bedingt erfolgreich [249,250]. Die Interaktion der Keimzellen mit den somatischen Zellen ist hier entscheidend.

Sowohl die genetische als auch die epigenetische Stabilität menschlicher Stammzellen in Langzeitkultur konnte gezeigt werden [251]. Die Charakterisierung der richtigen Zellpopulation ist mindestens so entscheidend wie das Gelingen der Kultur und der Erhalt der Stammzellcharakteristika [252].

Konsensbasiertes Statement 5.S29

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Beim frühpubertären Jugendlichen, der noch nicht die sexuelle Reife für eine Samenprobengewinnung und die Spermache noch nicht durchlaufen hat, können bereits testikuläre Spermien vorhanden sein.

Konsensbasiertes Statement 5.S30

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gewinnung von spermatogonialen Stammzellen beim präpubertären Jungen mittels Hodenbiopsie ist ein experimentelles Verfahren.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Für präpubertäre Jungen kann das experimentelle Verfahren der Hodenbiopsie zur Entnahme von spermatogonialen Stammzellen angeboten werden. Das Verfahren sollte nur in Zusammenarbeit mit darauf spezialisierten Zentren angeboten bzw. durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Beim Jugendlichen > 12 Jahre sollte eine testikuläre Spermienextraktion angestrebt werden und auch Gewebe für das experimentelle Verfahren der Kryokonservierung von SCC gewonnen werden, da sich die Kryoprotokolle für die Gewebeaufbereitungen unterscheiden.

6 Empfehlungen zu ausgewählten Tumorentitäten bei Frauen

6.1 Mammakarzinom

M. Goeckenjan, S. Wagner, P. Wimberger

Für die Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinomen existiert eine S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL. Bei Überarbeitung der S3-Leitlinie werden auch zeitnah die entsprechenden Statements und Empfehlungen in der S2k-Leitlinie zukünftig überarbeitet werden.

Bei der Erstdiagnose Mammakarzinom sind 6,6 % der Frauen jünger als 40 Jahre [253]. Die onkologischen systemtherapeutischen Therapieansätze bei diesen Frauen im fertilen Alter umfassen eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen (ggf. GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer) und/oder eine (neo)-adjuvante Chemotherapie, ggf. in Kombination mit zielgerichteten Therapien. Eine antihormonelle Therapie kommt nur bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom in Frage. Beide Therapien sind mit negativen Auswirkungen auf die Fertilität verbunden [254]. Die 5-Jahres-Überlebensraten beim frühen Mammakarzinom bei jungen Frauen sind altersabhängig [253] und liegen für frühe Stadien nach Erstdiagnose im Alter von 20 - 35 Jahren bei 84 %. Die Überlebensraten hängen vor allem vom intrinsischen Subtyp ab, hier haben die triple-negativen Mammakarzinome die schlechteste Prognose.

6.1.1 Beratung zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom

Die Tumorentität, die am häufigsten als Indikation zur Beratung zur Fertilitätsprotektion führt, ist das Mammakarzinom [150]. Diese Beratung wird frühzeitig veranlasst und erfolgt in interdisziplinärer Kooperation [255]. Bei dieser Beratung werden eine individuelle Abschätzung der onkologischen Prognose, des individuellen gonadotoxischen Risikos in Abhängigkeit von Alter, Ovarreserve und geplanter Therapie vorgenommen. Im Gespräch mit der Frau und ggfs. dem Partner werden fertilitätsprotektive Maßnahmen diskutiert und eingeleitet [256]. Einige wenige prospektive Studien evaluieren den Prozess der Beratung und der Entscheidung bei Frauen mit Mammakarzinom [257,258]. Zunehmend werden auch Entscheidungshilfen für die Beratung zur Fertilitätsprotektion beim Mammakarzinom entwickelt und prospektiv evaluiert [259,260].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Jede fertile Frau mit Mammakarzinom und möglichem Kinderwunsch soll vor einer potentiell gonadotoxischen Therapie zur Ovartoxizität und zu Methoden des Fertilitätserhalts beraten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei metastasiertem Mammakarzinom soll eine fertilitätsprotective Maßnahme individuell angesprochen und dabei die eingeschränkte Prognose mitberücksichtigt werden.

6.1.2 Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Retrospektive Beobachtungsstudien zeigen, dass Frauen nach Mammakarzinom ohne nachweisbare Einschränkung ihrer onkologischen Prognose schwanger werden können (n= 438 Kohortenstudie [261], n = 333 Fallkontrollstudie [262]). Eine Metaanalyse von Azim et al. von 14 retrospektiven Fallkontrollstudien wies keine Verschlechterung der Prognose durch Schwangerschaft nach [263]. Prospektive Studien zur Bestätigung dieser Beobachtung werden gefordert [264].

Empfehlungen zu dem Intervall zwischen Ende der onkologischen Therapie und Schwangerschaftseintritt können bislang nicht gemacht werden.

Konsensbasiertes Statement 6.S311

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Eine Schwangerschaft nach Behandlung eines Mammakarzinoms ist nach retrospektiven Beobachtungsstudien nicht mit einer Verschlechterung der Prognose der Grunderkrankung verbunden.

6.1.3 Einschränkung der Fertilität durch die Chemotherapie bei Mammakarzinom

Junge Frauen mit Brustkrebs (< 45 Jahre) haben häufiger aggressive Subtypen und schlechtere prognostische Kriterien als ältere Patientinnen [265]. Häufiger tritt ein triple-negatives Mammakarzinom auf, diese Frauen haben ein besonders hohes Risiko für eine genetische Tumorprädisposition. Jüngerer Alter bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen [266].

Die Besonderheiten der Tumorbehandlung des Mammakarzinoms bei jungen Frauen werden regelmäßig publiziert, z.B. AGO e.V. [267] oder EUSOMA [60]. Übliche Chemotherapieschemata bei Mammakarzinom der jungen Frau sind (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL):

- Anthrazyklin- und Taxan-basierte Chemotherapien,
- im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting,
- ggfs. als dosisdichte Therapie,
- ggf. in Kombination mit zielgerichteten Therapien.

Für diese Chemotherapieschemata liegt die Rate der passageren chemotherapieinduzierten Amenorrhoe bei 90 %. Sehr stark altersabhängig ist jedoch die Rate der Persistenz der Amenorrhoe mindestens 6 - 12 Monate nach Chemotherapieende bei Frauen ohne antihormonelle Therapie. Orientierend lässt sich für Anthrazyklin-Taxan-haltige Schemata die Rate für eine persistierende Amenorrhoe bei Frauen < 30 Jahre mit 10 – 20 % schätzen, während Frauen älter als 30 Jahre in Abhängigkeit vom Alter ein Risiko mit einer Spannweite von 13 – 68 % aufweisen ([24] n = 466 Frauen nach Chemotherapie mit AC (Doxorubicin und Cyclophosphamid), AC-T (Doxorubicin, Cyclophosphamid und Taxan), CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) [268].

Neben der gonadotoxischen Therapie und der Therapiedauer beeinflussen auch das Alter, BMI und die ovarielle Reserve vor Therapie das Ausmaß der Ovarschädigung. Wie in prospektiven Analysen gezeigt wurde, kann insbesondere der AMH-Wert zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Ovarialfunktionsstörung eingesetzt werden [269-271].

Besondere Beratungssituationen sind höhere Tumorstadien und Diagnose eines bereits metastasierten Mammakarzinoms. Bei Beratung zur Fertilitätsprotektion muss die individuelle Prognose der Erkrankung mitberücksichtigt werden. In einer

retrospektiven Kohortenstudie an 232 Frauen mit Mammakarzinom und primärer Metastasierung lag die durchschnittliche mittlere Überlebensrate bei 44 Monaten [272].

Das Risiko der Tumorzellverschleppung nach Retransplantation von kryokonservierten Ovarialgewebe muss jedoch in besonderer Weise in die Abwägungen bzgl. Fertilitätsprotektion eingehen. Bei fortgeschrittenem Mammakarzinom zeigte sich in einer ersten kleinen Fallserie von 13 Frauen kein Nachweis von Tumorzellen im Ovargewebe nach Xenotransplantation in Mäuse [273].

6.1.4 Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie

Die komplexen Behandlungsoptionen beim Mammakarzinom bestehen zusätzlich zur systemischen Therapie auch in der lokalen Therapie mit Strahlentherapie der Lymphabflusswege und der Restbrust nach brusterhaltender Therapie oder auch der Thoraxwand nach Mastektomie. Fertilität und Schwangerschaft sind nicht beeinflusst, aber die Fähigkeit zu Stillen nach brusterhaltender Therapie ist durch die Bestrahlung beeinträchtigt [274]. Die moderne Planung der Strahlentherapie bei Mammakarzinom ist gezielt, dabei ist mit keiner Belastung der Ovarien durch Strahlung zu rechnen [275,276].

Konsensbasiertes Statement 6.S32

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die regionale Strahlentherapie beim Mammakarzinom ist nicht mit einer Verringerung der Fertilität verbunden.

6.1.5 Besonderheiten bzgl. Fertilitätsprotektion bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, Einschränkung der Fertilität durch endokrine Therapie

Die Dauer der endokrinen Therapie bei Hormonrezeptorpositivität für Östrogen- und/ oder Progesteronrezeptoren erfolgt mit einer Standardtherapie von 5 Jahren. Bei erhöhtem Risiko und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung wird die Therapiedauer bis zu 10 Jahren zunehmend empfohlen (Kommission Mamma der AGO e.V., 2015). Dies betrifft in besonderem Maße junge Frauen.

Die endokrine Therapie mit Tamoxifen in Kombination mit GnRH-Agonisten (GnRHa) ist nicht direkt mit einer Beeinträchtigung der ovariellen Reserve

verbunden. Die zeitliche Verzögerung bis zum möglichen Eintritt einer Schwangerschaft führt jedoch zu einer Einschränkung der Fertilität [277].

Eine Unterbrechung der endokrinen Therapie in den empfohlenen 5 - 10 Jahren für den Eintritt einer Schwangerschaft wird bereits in Empfehlungen angesprochen [43], auch wenn für die Sicherheit und Effektivität der endokrinen Therapie trotz Pausierung keine Daten existieren. Zumeist wird eine Pause frühestens ab 2 - 3 Jahren nach Beginn der endokrinen Therapie empfohlen.

| Konsensbasierte Empfehlung 6.E55 | |
|--|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Zur Erfüllung des Kinderwunsches kann nach Aufklärung über mögliche Risiken eine Unterbrechung der endokrinen Antitumorthherapie (nach mind. 2-jähriger Therapie) mit nachfolgender Wiederaufnahme erwogen werden. | |

6.1.6 Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom

International haben verschiedene Zentren ihre retrospektiv analysierten Daten zu verschiedenen Methoden der Fertilitätsprotektion beim Mammakarzinom veröffentlicht (Tabelle 19).

Tabelle 19: Retrospektive Studien zu Methoden der Kryokonservierung bei Frauen mit Mammakarzinom

| Autoren | Studie | Anzahl Frauen | Methoden | Land |
|----------------------------|--|---------------|--|-------------|
| Lawrenz et al., 2012 [278] | Retrospektiv, single center | N = 56 | Ovarkryokonservierung, GnRHa, hormonelle Stimulation und Kryokonservierung von Eizellen, auch in Kombination | Deutschland |
| Turan et al., 2013 [279] | Retrospektive Kohortenstudie single center | N = 78 | Hormonelle Stimulation und Kryokonservierung von Eizellen | USA |

| Autoren | Studie | Anzahl Frauen | Methoden | Land |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------|--|-------------|
| Sigismondi et al., 2015 [280] | Retrospektiv, single center | N = 31 | Kryokonservierung Ovar, hormonelle Stimulation und Kryokonservierung von Eizellen | Italien |
| Takae et al., 2015 [281] | Retrospektiv, single center | N = 27 | Kombination Kryokonservierung Ovar und hormonelle Stimulation und Kryokonservierung von Eizellen | Japan |
| Dahhan et. al., 2015 [282] | Retrospektiv, single center | N = 16 | hormonelle Stimulation und Kryokonservierung von Eizellen | Niederlande |
| Oktay et al., 2015 [283] | Retrospektiv, single center | N = 131 | hormonelle Stimulation mit/ohne Letrozol und Kryokonservierung von Eizellen | USA |

In einer Vielzahl von systematischen Reviews werden die Methoden der Ovarprotektion beim Mammakarzinom analysiert [284,285]. Die Tabelle 20 zeigt retrospektive Studien seit 2012. Es liegen Empfehlungen zur Fertilitätsprotektion beim Mammakarzinom von verschiedene Arbeitsgruppen vor [174,286].

6.1.7 Risiken der Ovarprotektion beim Mammakarzinom

6.1.7.1 Zeitverlust durch hormonelle Stimulation bis Beginn der Chemotherapie

Studien zeigen keinen Zeitverlust bis zur adjuvanten Chemotherapie nach Operation beim Mammakarzinom durch hormonelle Stimulation von Diagnosestellung bis Beginn der Chemotherapie. In einer Studie wurde das Zeitintervall bis zur Chemotherapie bei 19 Frauen mit Stimulation vs. 63 Frauen ohne Stimulation [287] verglichen. Es gab keine Verzögerung in der stimulierten Subgruppe. Das empfohlene Intervall bis Chemotherapie von 6-8 Wochen kann eingehalten werden.

Für eine neoadjuvante Chemotherapie kann die signifikant längere Dauer zwischen Fertilitätsprotektion und Start der Chemotherapie im Vergleich zwischen hormoneller Stimulation und Ovarkryokonservierung von 19 vs. 7 Tagen [288] jedoch eine Bedeutung haben.

6.1.7.2 Retransplantation von kryokonserviertem Ovargewebe

Mehrere Studien zeigen, dass in untersuchtem Ovargewebe von Frauen mit Mammakarzinom zur Fertilitätsprotektion keine Tumorzellen nachweisbar waren (Tabelle 20). Ein systematisches Review beschrieb 2013 auf Basis von 289 Studien keine ovarielle Metastasierung beim Mammakarzinom [289]. Der Nachweis bei diesen Studien umfasste die Histologie, Nachweis von Tumor-DNA mit PCR und Tumornachweis im Xenotransplantat. Eine weitere Metaanalyse beschreibt die Sicherheit bei Autotransplantation des Gewebes und beurteilt das Risiko für eine Tumorretransplantation bei Mammakarzinom als niedrig [195].

Tabelle 20: Untersuchung von Tumorzellen im Ovargewebe beim Mammakarzinom

| Autoren | Anzahl Frauen mit Mammakarzinom | Nachweismethoden für Tumorzellen |
|---------------------------------------|--|---|
| Azem et al., 2011 [290] | N = 13 | Histologische Untersuchung |
| Rosendahl et al., 2011 [291] | N = 51 (Stadium I-II) | Histologische Untersuchung |
| Fabbri et al., 2012 [292] | N = 94 | Keine Mikrometastasen |
| Dolmans et al., 2013 [188] | N = 85 | Keine histologisch gesicherten Metastasen |
| Hoekman et al., 2015 [293] | N = 22 (21 Stadium I-II, 1 x III, 5 Frauen mit Nachweis von regionären LK) | Immunhistochemischer Tumorzellnachweis mit individuellen Tumormarkern |
| Rodriguez-Iglesias et al., 2015 [294] | N = 13 | Immunhistochemie (GCDFP15, MGB1, SBEM) |

| Autoren | Anzahl Frauen mit Mammakarzinom | Nachweismethoden für Tumorzellen |
|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Dittrich et al., 2015 [187] | N = 4 | Histologie, Autotransplantation |

6.1.7.3 Sicherheit der hormonellen Stimulation bei Frauen mit Mammakarzinom, insbesondere bei Hormonrezeptor-Positivität

Es zeigte sich keine eingeschränkte Effektivität der hormonellen Stimulation bei Frauen mit Mammakarzinom im Vergleich zu gesunden Frauen [295]. Die hormonelle Stimulationsbehandlung zur Eizellgewinnung soll bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit antihormoneller Begleitbehandlung (z.B. Letrozol) erfolgen. Auch die Spiegel von Progesteron müssen bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs berücksichtigt werden [296].

Konsensbasiertes Statement 6.S33

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Für die hormonelle Stimulationsbehandlung zur Gewinnung von Eizellen bei geplanter neoadjuvanter Systemtherapie bei Mammakarzinom gibt es zum möglichen Einfluss auf die onkologische Prognose unabhängig vom Hormonrezeptorstatus keine konklusiven Daten.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E56

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die hormonelle Stimulationsbehandlung zur Eizellgewinnung kann bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit antihormoneller Begleitbehandlung (z.B. Aromatasehemmer oder Tamoxifen) erfolgen.

6.1.8 GnRH-Agonisten (GnRHa) bei Frauen mit Mammakarzinom

6.1.8.1 Effektivität einer GnRHa-Therapie bezüglich Ovarschutz und Schwangerschaftsrate

Eine aktuelle systematische Metaanalyse zu GnRHa bei Frauen mit Mammakarzinom [297] beurteilt die Daten von $n = 1962$ Frauen, davon 541 mit Chemotherapie ohne GnRHa und 521 Frauen mit Chemotherapie und GnRHa [297]. Das Auftreten einer spontanen Menstruation nach Ende der Chemotherapie war mit einer OR von 2,57 (95 % CI 1,65 - 4,01; $p < 0,0001$) erhöht in der Gruppe mit begleitender GnRHa-Gabe. Die Schwangerschaftsraten unterschieden sich jedoch nicht signifikant.

Eine weitere aktuelle Metaanalyse ($n = 1231$, [298]) zeigte ein deutlich verringertes Risiko für das Auftreten einer prämaternen ovariellen Insuffizienz (OR 0,36; 95 % CI 0,41 - 0,73, $p < 0,001$) bei begleitender GnRHa-Gabe während Chemotherapie, bei schwach signifikant erhöhter Schwangerschaftsrate mit einer OR von 1,83 (95 % CI 1,02 - 3,28; $p = 0,041$).

6.1.8.2 Onkologische Sicherheit bei Hormonrezeptorpositivität

Unter den 12 in der Metaanalyse von Lambertini et al. ausgewerteten Studien wurden in 4 Studien ausschließlich Hormonrezeptor-negative, in weiteren 4 sowohl Hormonrezeptor-negative als auch -positive Patientinnen eingeschlossen. Bei 4 Studien erfolgte keine Angabe des Hormonrezeptorstatus (Übersicht bei Lambertini et al., 2015 [298]).

Daten zu krankheitsfreien Überlebensraten (Disease Free Survival, DFS) liegen ausschließlich aus 3 Studien in Form von Kongressbeiträgen vor [148,298,299]. Ein negativer Effekt auf das DSF ergab sich in diesen Studien bei den zusätzlich ovarsupprimierten Frauen nicht. Allerdings wiesen die Studien nur geringe Fallzahlen auf und waren bezüglich der Nachbeobachtungszeit sehr heterogen. Eine Subgruppenanalyse hormonrezeptor-positiver Patientinnen hinsichtlich des DFS wurde in keiner Studie durchgeführt.

Während bei Hormonrezeptornegativität keine onkologischen Effekte bezüglich einer kombinierten Chemo- und GnRHa-Therapie zu erwarten sind, bestehen bei positiven Hormonrezeptoren Sicherheitsbedenken. Zum einen ist eine dauerhafte Amenorrhoe mit einem signifikant besseren Outcome verbunden [300], zum anderen sind deletäre Interaktionen zwischen zytostatischen und antihormonellen Wirkprinzipien nicht ausgeschlossen [301].

Eine chemoendokrine Therapie wird aktuell generell weder im der adjuvanten Situation noch im palliativen Setting empfohlen (Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V., 2016).

6.1.9 Verminderte Ovarreserve bei Frauen mit BRCA1-Mutation

Vergleichsstudien verweisen darauf, dass Frauen mit BRCA1-Mutation möglicherweise eine eingeschränkte ovarielle Reserve im Vergleich zu gesunden Frauen aufweisen [302,303].

6.2 Ovarial-/Borderlinetumoren

T. Fehm

6.2.1 Borderlinetumoren

Nach erfolgter fertilitätserhaltender Operation des BOT kann zunächst eine spontane Konzeption angestrebt werden. Sollte sich keine Schwangerschaft einstellen, können die Methoden der assistierten Reproduktion (ART) hinzugezogen werden. Der Einfluss der ART auf die Prognose kann noch nicht abschließend beurteilt werden [115,304-310].

Die Rezidivraten nach fertilitätserhaltender Operation mit oder ohne anschließende IVF-Therapie zeigen keinen signifikanten Unterschied. Daher ist davon auszugehen, dass die Stimulationstherapie im Rahmen der IVF-Therapie nicht zu einer Verschlechterung des progressionsfreien Überlebens beim Borderlinetumor des Ovars führt [307-309,311]. Jedoch sollten die Anzahl der Stimulationszyklen gering sein, um das Rückfallrisiko zu minimieren.

Sollte die Patientin die beidseitige Salpingo-Oophorektomie bevorzugen, kann sie zuvor, innerhalb von zwei Wochen, eine ovarielle Stimulation mit anschließender Vitrifikation von unbefruchteten Eizellen oder Kryokonservierung befruchteter Oozyten durchführen lassen [174,312].

Die Kryokonservierung von Ovargewebe und anschließende Re-Transplantation stellt ebenfalls eine Option dar. Dieses Vorgehen ist in Einzelfällen möglich, geht jedoch mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv (durch „Zurückverpflanzen“ des Tumors) einher [174,313] und soll derzeit nur in Einzelfällen erwogen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E57

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach fertilitätserhaltender Operation eines Ovarial-/Borderlinetumores und unerfülltem Kinderwunsch kann eine hormonelle Stimulation im Rahmen einer Fertilitätsbehandlung nach entsprechender Risikoauflärung erwogen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E58

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von unbefruchteten und befruchteten Eizellen sollte Frauen vor einer beidseitigen Salpingo-Oophorektomie angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E59

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann erwogen werden.

6.2.2 Ovarialkarzinom

Bei Erhalt des kontralateralen Ovars kann zunächst die spontane Konzeption angestrebt werden. Sollte dies nicht zu einer Schwangerschaft führen, können die Methoden der assistierten Reproduktion in Anspruch genommen werden. Die Auswirkung einer hormonellen Stimulation im Rahmen einer IVF-Behandlung auf das Rezidivrisiko des Ovarialkarzinoms ist bisher nicht systematisch untersucht worden. Die Zusammenfassung kleinerer Kohorten lässt vermuten, dass es nach ART zu keiner Erhöhung für ein Krankheitsrezidiv kommt. [115]. Bei nicht erkrankten BRCA1/2-Mutationsträgerinnen konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von ART nicht zu einer Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos führt [314,315].

Die Frage nach dem Einfluss der in-vitro-Fertilisation auf das Erkrankungsrisiko an einem Ovarialkarzinom wurde hingegen bis dato mehrfach retrospektiv untersucht. Jedoch ist die Datenlage hierzu uneinheitlich [316-319]. In Zusammenschau aller Befunde zeigt sich bislang kein Einfluss der Medikamente zur ovariellen Stimulation und IVF auf das Auftreten von Ovarialkarzinomen [320,321].

Bei Wunsch der Patientin, nicht fertilitätserhaltend operiert zu werden, kann vor der eigentlichen Operation eine Stimulation zur Oozytengewinnung im Einzelfall erwogen werden [157]. Hierbei muss eine Therapieverzögerung von zwei Wochen in Kauf genommen werden. Im Rahmen des Kurzprotokolls werden Eizellen gewonnen. Diese können anschließend als unbefruchtete Oozyten vitrifiziert oder als befruchtete Eizellen kryokonserviert werden [312].

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe birgt ein hohes Risiko, maligne Zellen mit dem Gewebe einzufrieren, die nach der Replantation zu einem Rezidiv führen könnten. Die Patientinnen müssen daher umfassend aufgeklärt werden, dass eine Replantation des Gewebes aufgrund des hohen Risikos nicht empfohlen werden kann und dass das entnommene Ovarialgewebe nur für zukünftige experimentelle fertilitätsprotektive Methoden (wie z.B. der In-vitro-Kultivierung von humanem Ovarialgewebe, Reimplantation von isolierten Follikeln oder der Xenotransplantation von Ovarialgewebe) verwendet werden kann [192].

Konsensbasiertes Statement 6.S34

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom (FIGO Ia, G1/G2) ist nach fertilitätserhaltendem Vorgehen und ausführlicher Risikoaufklärung eine Fertilitätsbehandlung möglich.

6.3 Solide Tumore

S. Findekle, M.W. Beckmann

6.3.1 Sarkome

Sarkome sind maligne mesenchymale Tumoren, die junge Menschen, teilweise schon vor der Pubertät, betreffen können. Dies gilt vor allem für Knochen- und Muskelsarkome, weniger für die seltenen Stromasarkome des Endometriums und des Gastrointestinaltrakts. Ca. 3 von 1.000.000 Kindern unter 15 Jahren erkranken jährlich an einem von Knochen oder Muskulatur ausgehenden Sarkoms. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind es 2 bis 3 von 1.000.000 [322]. Die Überlebenschancen bei den gehäuft im Kindes- und Jugendalter auftretenden Knochen- und Muskelsarkomen sind von der Größe, der Ausdehnung und dem Differenzierungsgrad des Tumors abhängig. Während das 5-Jahres-Überleben bei

früh erkannten und gut auf die Chemotherapie ansprechenden Tumoren bei über 70 % liegt, können die 5-Jahres-Überlebenschancen bei fortgeschrittenen und aggressiven Tumoren auf 20 – 40 % sinken [323].

6.3.1.1 Beratung zur Fertilitätsprotektion bei Sarkomen

Aufgrund der im Vergleich zu anderen Malignomen relativ niedrigen Inzidenz ist das Sarkom ein relativ seltener Anlass zur Beratung über fertilitätsprotektive Maßnahmen. Die Beratung erfolgt durch ein interdisziplinäres Team aus pädiatrischer Onkologie, Gynäkologie und ggf. Psychologie, bei Kindern und Jugendlichen unter Einbeziehung der Eltern. Ausschlaggebend sind neben den Wünschen der Betroffenen die Dringlichkeit und der Umfang der erforderlichen Therapien. Bisher existieren keine Studien, die die Fertilitätsberatung vor der Therapie von Sarkomen evaluieren.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E60

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Jede fertile Frau mit Sarkomen und möglichem Kinderwunsch soll vor einer potentiell gonadotoxischen Therapie zur Ovartoxizität und zu Methoden des Fertilitätserhalts beraten werden.

6.3.1.2 Schwangerschaft nach Diagnose und Behandlung eines Sarkoms

Es gibt keine Hinweise, dass eine Schwangerschaft nach der Therapie eines Sarkoms zu einer Verschlechterung der Prognose führt. Empfohlen wird ein Zeitintervall zwischen Therapieende und Schwangerschaft von 5 Jahren.

Konsensbasiertes Statement 6.S35

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Es gibt keine Hinweise, dass eine Schwangerschaft nach der Therapie eines Sarkoms zu einer Verschlechterung der Prognose führt.

6.3.1.3 Einschränkung der Fertilität durch die Chemotherapie bei Sarkomen

Das Therapiekonzept bei Sarkomen ist multimodal. Es umfasst eine Induktionschemotherapie (in der Regel VIDE-Protokoll mit Vincristin, Ifosfamid,

Doxorubicin und Etoposid), die Operation, eine adjuvante Chemotherapie (meist VAI-/VAC-Protokoll mit Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid/Ifosfamid) sowie bei Inoperabilität eine Bestrahlung mit 54,4 Gray. Optional kann eine autologe Knochenmarkstammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie erfolgen.

Bisher existieren nur zwei retrospektive Studien (eine multizentrische, eine monozentrische) mit insgesamt 50 Patientinnen, die den Einfluss der Chemotherapie bei Sarkomen auf die ovarielle Funktion systematisch untersuchen [324,325] (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Retrospektive Studien zum Einfluss der Chemotherapie bei Sarkomen auf die spätere Fertilität

| Autoren | Anzahl Frauen | Studie | Alter | Follow-up | Diagnose | POF | Schwangerschaft |
|-----------------------------|---------------|-------------------------------|------------|-----------|---------------------------------------|----------------|-----------------|
| Raciborska et al. [324,325] | 27 | Retro-spektiv multi-zentrisch | 16,3 Jahre | 5,7 Jahre | Ewing-Sarkom | 10/20 (50%) | 4/27 (14,8 %) |
| Hoshi et al. [324,325] | 23 | Retro-spektiv mono-zentrisch | 33 Jahre | 11 Jahre | High grade Osteo- und Weichteilsarkom | 13/23 (56,5 %) | 8/23 (34,8 %) |

Konsensbasiertes Statement 6.S36

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die chemotherapeutische Behandlung von Knochen- und Weichteilsarkomen führt altersabhängig zu einer primären Ovarialinsuffizienz.

6.3.1.4 Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie bei Sarkomen

Je nach Tumorlokalisierung kann eine im Rahmen der multimodalen Therapie erforderliche Bestrahlung die Ovarien schädigen. Dies ist umso wahrscheinlicher, je näher der Tumor an den Gonaden liegt. Die vorherige Verlagerung der Ovarien aus

dem Bestrahlungsfeld (Transposition) kann ihre Funktion in rund 85 % der Fälle ganz oder teilweise erhalten [124].

6.3.1.5 Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion bei Sarkomen

Es stehen bei Sarkomen wie auch bei anderen bösartigen Tumoren verschiedene Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion zur Verfügung. Die Gabe von GnRH-Agonisten hat sich in einer retrospektiven Studie mit 27 Mädchen und Frauen als nicht effektiv erwiesen [324]. Über die Kryokonservierung und spätere Transplantation von Ovargewebe liegen nur Fallberichte vor [31]. Sie ist jedoch insbesondere bei präpubertären Mädchen die einzige effektive Option. Postpubertär kann auch noch die ovarielle Stimulation mit anschließender Kryokonservierung unfertilisierter oder fertilisierter Oozyten zum Einsatz kommen. Hierbei kann es jedoch zu einer Verzögerung der neoadjuvanten Chemotherapie mit eventueller Prognoseverschlechterung kommen.

Das Risiko für Ovarmetastasen wird bei Sarkomen als gering angesehen. So konnten nach der Xenotransplantation von ovariellen Gewebe, das von 24 an einem Sarkom erkrankten Patientinnen stammte, in 3 Studien keine neoplastischen Zellen nachgewiesen werden [293,326,327]. Abir et al. beschrieben dagegen bei einer von 8 untersuchten Frauen mit Ewing-Sarkom eine ovarielle Metastase [328].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E61

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit Sarkomen sollte zur Fertilitätsprotektion die Kryokonservierung von Ovargewebe angeboten werden. Das Risiko eines Rezidivs durch Transplantation kann nicht ausgeschlossen werden und muss vor Entnahme des Ovargewebes mit der Patientin besprochen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E62

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Eintritt der Pubertät sollte Patientinnen mit Sarkomen über eine Oozyten-Kryokonservierung aufgeklärt werden, wenn sich der Beginn der onkologischen Therapie noch mindestens 2 Wochen verschieben lässt.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E63

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit Sarkomen kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen.

6.3.2 Kolorektale Karzinome

Das kolorektale Karzinom ist in den Industrieländern der häufigste bösartige Tumor des Magen-Darm-Trakts und liegt bei der Inzidenz aller Tumorentitäten an zweiter bis dritter Stelle. 30 % aller kolorektalen Karzinome sind im Bereich des Rektums lokalisiert, während 70 % der Darmtumoren weiter oral liegen. Wenngleich der Altersgipfel um das 60. Lebensjahr liegt, so ließ sich zwischen 1992 und 2005 ein jährlicher Anstieg der Inzidenz bei jungen Frauen zwischen 20 und 49 Jahren um 1,6 % pro Jahr feststellen. Insbesondere bei jungen Frauen muss hier auch an eine genetische Ursache wie das Lynchsyndrom oder hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC), das u.a. mit dem Endometriumkarzinom vergesellschaftet ist, gedacht werden [329,330]. Die Therapie beim Kolon- und Rektumkarzinom ist multimodal und umfasst neben der chirurgischen Therapie ab dem Stadium II eine Chemotherapie, die adjuvant oder neoadjuvant erfolgen kann. Beim Rektumkarzinom wird die adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapie durch eine Radiotherapie ergänzt.

Da das kolorektale Karzinom seinen Altersgipfel nach dem reproduktiven Lebensalter hat, gibt es in jungen Lebensjahren überproportional viele mit genetischen Veränderungen assoziierte Tumoren. Folgende genetische Syndrome können das Risiko für eine Erkrankung am kolorektalen Karzinom erhöhen:

- familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP)
- Peutz-Jeghers-Syndrom
- hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom HNPCC (Lynch-Syndrom)

Die FAP gehört zu den autosomal-dominant vererbten Erkrankungen (Ursache Keimbahnmutation des APC-Gens) und geht mit einem Befall des gesamten Dickdarms mit Polypen einher, wodurch es in nahezu 100% der Fälle zur Karzinomentstehung kommt.

Das Peutz-Jeghers-Syndrom wird auch autosomal-dominant vererbt (Ursache Mutation der Serin-Threonin-Kinase STK11 auf Chromosom 19) und geht auch mit einer Polyposis im Darm sowie Pigmentflecken auf der Haut einher. Hier ist das Risiko für das Mammakarzinom deutlich erhöht (45% der Mutations-Trägerinnen erkranken).

Dem Lynch-Syndrom liegt ein Defekt in den DNA-Reparaturgenen MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 zugrunde. Es ist für 2-3% aller Darmkrebserkrankungen verantwortlich und erhöht auch das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken.

6.3.2.1 Beratung zur Fertilitätsprotektion

Wegen des Altersgipfels in der 6. Lebensdekade stellen sich im Vergleich zu anderen Tumorentitäten relativ wenige Frauen mit Rektumkarzinom zur Beratung über fertilitätsprotektive Maßnahmen vor. Rund 0,75 % der Beratungsgespräche erfolgen aufgrund eines Rektumkarzinoms [150]. Die Beratung erfolgt durch ein multiprofessionelles Team, bestehend aus den Fachgebieten Viszeralchirurgie, Gastroenterologie, Onkologie, Gynäkologie, Strahlentherapie und ggf. Psychologie. Der Umfang fertilitätsprotektiver Maßnahmen hängt vom Umfang der Tumortherapie ab. Bisher existieren keine Studien, die die Fertilitätsberatung vor der Therapie eines Rektumkarzinoms evaluieren.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E64

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Jede fertile Frau mit Kolorektalen-Karzinomen und möglichem Kinderwunsch soll vor einer potentiell gonadotoxischen Therapie zur Ovartoxizität und zu Methoden des Fertilitätserhalts beraten werden.

6.3.2.2 Schwangerschaft nach Rektumkarzinom

Es gibt keine Hinweise, dass eine Schwangerschaft nach der Therapie eines Rektumkarzinoms zu einer Verschlechterung der Prognose führt. In der Literatur existieren 2 Fallberichte über eine Schwangerschaft nach einem chemo- und radiotherapeutisch bzw. ausschließlich operativ behandelten Rektumkarzinoms [135,331] sowie eine retrospektive Kohortenstudie mit einem Bericht über 9 Schwangerschaften bei 8 Patientinnen nach behandeltem malignem Tumor des Gastrointestinaltrakts [332]. Während allen 11 Schwangerschaften trat kein Tumorrezidiv auf. Lediglich bei einer Schwangeren wurde eine Tumor-assoziierte Schwangerschaftskomplikation beschrieben (Harnblasenobstruktion nach stattgehabter ausgedehnter Darmresektion). 9 der 11 Frauen wurden ohne geburtshilfliche Komplikationen von einem reifen Neugeborenen entbunden (mittleres Gestationsalter 38 SSW mit einem Range von 38 bis 41 SSW) bei aktuell noch 2 laufenden Schwangerschaften. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 3 060 g (Range 2 380 bis 3 260 g). 7 von 9 Kindern wurden per Kaiserschnitt

geboren. Bei 5 Kaiserschnitten lag eine geburtshilfliche Indikation vor. In 2 Fällen war die Sectio caesarea durch die onkologische Therapie bedingt (bei ileo-analem Pouch). Es traten keine neonatologischen Komplikationen auf. Empfohlen wird ein Zeitintervall zwischen Therapieende und Schwangerschaft von 5 Jahren.

Konsensbasiertes Statement 6.S37

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Eine Schwangerschaft nach einem Rektumkarzinom ist gemäß Fallberichten ohne eine Verschlechterung der onkologischen Prognose möglich.

6.3.2.3 Einschränkung der Fertilität durch die Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom

Besteht die Therapie im Stadium I beim Kolon- und Rektumkarzinom in der Regel in der alleinigen Tumorresektion, so wird ab dem Stadium II eine zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie und/ oder adjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Das Standard-Chemotherapieprotokoll lautet in abgewandelter Form FOLFOX und besteht aus den Substanzen Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin [333]. Das Risiko für eine ovarielle Schädigung durch die alleinige chemotherapeutische Behandlung eines kolorektalen Karzinoms ist als gering einzuschätzen. In der Literatur finden sich Häufigkeitsangaben der prämaternen Ovarialinsuffizienz von 0 und 4,2 %. Bislang existieren nur 2 retrospektive Übersichtsarbeiten, die den Einfluss der Chemotherapie beim Rektumkarzinom auf die Ovarialfunktion untersuchen [334,335] (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Retrospektive Studien zum Einfluss der Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom auf die spätere Fertilität

| Autoren | Anzahl Frauen | Studie | Alter | POF | Schwangerschaft | POF |
|---------------------|---------------|------------------------------|-------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Wan et al. [294] | 51 | retrospektiv, mono-zentrisch | 35 Jahre | 48 (94,1 %) (Radio-chemo-therapie) | Keine Angabe | 3/ 72 (4,2 %) (Chemotherapie) |
| Strong et al. [295] | 6 | retrospektiv, mono-zentrisch | 18-45 Jahre | 5 (83,3 %) (Radio-chemo-therapie) | Keine Angabe | 0/7 (0%) (Chemotherapie) |

Konsensbasiertes Statement 6.S38

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die chemotherapeutische Behandlung von Kolorektalen-Karzinomen mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin weist ein niedriges Risiko für eine Ovarialinsuffizienz auf.

6.3.2.4 Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie beim Rektumkarzinom

Beim Rektumkarzinom ist die Schädigung der Gonaden unvermeidbar. Die Folgen sind eine Abnahme der Fertilität [333]. Beim Rektumkarzinom beträgt die im Rahmen der neoadjuvanten oder adjuvanten Radiotherapie verabreichte Strahlendosis im Bereich des kleinen Beckens 45 -50 Gray. Daher kommt es bei mehr als 90 % der behandelten Frauen zur Sterilität. Durch eine operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld (Transposition) kann die Strahlenexposition des Ovars im Mittel um 5 – 10 % gesenkt und so das Risiko einer vorzeitigen Menopause reduziert werden [336]. Es liegen 2 retrospektive Studien vor, die die Effekte einer Radiatio bei der Therapie des Rektumkarzinoms untersuchten (siehe Tabelle 24).

6.3.2.5 Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion beim kolorektalen Karzinom

Es stehen beim kolorektalen Karzinom wie auch bei anderen bösartigen Tumoren verschiedene Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion zur Verfügung. Standardverfahren der Fertilitätsprotektion sind die Kryokonservierung und spätere Transplantation von Ovargewebe sowie beim Rektumkarzinom die Verlagerung der Ovarien aus dem kleinen Becken. Diese kann ggf. mit einer Staging-Laparoskopie kombiniert werden. Da eine neoadjuvante Behandlung bei den meisten an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Frauen nicht notwendig oder verschiebbar ist, kann zusätzlich eine Kryokonservierung von unfertilisierten oder fertilisierten Oozyten nach ovarieller Stimulation erfolgen. Für die Effektivität der Gabe von GnRH-Agonisten während der Radio-und/ oder Chemotherapie gibt es keine Daten [336,337].

Beim kolorektalen Karzinom wird das Risiko einer ovariellen Metastasierung als mittelgradig eingeschätzt. Fernmetastasen wurden nur im Tumorstadium IV beschrieben [293]. Kyono et al. suchten bei Frauen mit Malignomerkrankungen, deren Eierstockgewebe kryokonserviert wurde, im Ovargewebe nach Metastasen. Hier wurde die Häufigkeit ovarieller Metastasen bei 256 an einem Kolonkarzinom erkrankten Frauen altersabhängig mit 16,7 - 31,1 % angegeben [338].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E65

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit Kolorektalen-Karzinomen sollte zur Fertilitätsprotektion die Kryokonservierung von Ovargewebe angeboten werden. Das Risiko eines Rezidivs durch Transplantation kann nicht ausgeschlossen werden und muss vor Entnahme des Ovargewebes mit der Patientin besprochen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E66

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Eintritt der Pubertät sollte Patientinnen mit Kolorektalen-Karzinomen über eine Oozyten-Kryokonservierung aufgeklärt werden, wenn sich der Beginn der onkologischen Therapie noch mindestens 2 Wochen verschieben lässt.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E67

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit Kolorektalen-Karzinomen kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen.

6.4 Hämatologische Erkrankungen

A. Germeyer, L. Lotz

6.4.1 Lymphome (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome)

6.4.1.1 Hodgkin-Lymphome

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen im jungen Alter mit einer Peak Inzidenz zwischen dem 20 - 29. Lebensjahr (LJ) [339]. Beim HL beträgt die 5-Jahres-Überlebensraten ca. 90 %, so dass langfristige Auswirkungen der Therapie für die nachfolgende Lebensqualität relevant werden [25,339,340].

Das Chemotherapie-Regime beim HL erfolgt stadienadaptiert und besteht gemäß der S3-Leitlinie „Diagnostik Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“ (Registernummer 018 - 029OL, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>) vorrangig aus ABVD (Docorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) und/ oder BEACOPP eskaliert (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison).

Die Toxizität der Chemotherapie besteht in einer Reduktion des ovariellen Follikelpools, so wie in der Hemmung der follikulären Reifung. Vor allem Alkylantien, wie Procarbazin und Cyclophosphamid, verringern den follikulären Pool und schädigen zusätzlich die umliegenden Granulosazellen [339]. Dies erklärt auch die höhere gonadotoxische Wirkung des BEACOPP eskaliert-Regime im Vergleich zum Alkylantien-freien ABVD-Schema. Dennoch können auch weniger toxische Substanzen in Kombination verabreicht zu einer deutlichen Follikel-Schädigung beitragen [339].

Beim ABVD-Schema beträgt das Risiko für ein primären Ovarialinsuffizienz (POI) unter 10 % [339,341]. In der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) von 2013 wurden 1323 männliche und weibliche Patienten aus den HD13-15-Studien hinsichtlich ihrer Fertilität nachbeobachtet. Es konnten keine Infertilitätsprobleme bei Überlebenden nach alleiniger Therapie mit ABVD aufgezeigt werden. 90 % der Überlebenden des „early-stage“ Hodgking-Lymphoms, die eine Therapie mit ABVD

+/-2 Zyklen BEACOPP erhielten, zeigten reguläre Menstruationen nach stattgehabter Therapie [25].

Nach 6-8 Zyklen BEACOPP eskaliert korreliert das Amenorrhoe-Risiko 4 Jahre nach der Chemotherapie mit dem Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Therapie: bei einem Alter von 25 Jahren liegt das Risiko bei 25% und bei einem Alter von 30 Jahren bei 50% [25,339,342]. Procarbazin, als Bestandteil von BEACOPP, wirkt sich vermutlich erst bei Dosen $> 4,2 \text{ g/m}^2$ negativ auf die Fertilität aus [342]. In der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) waren des Weiteren die AMH-Werte nach einer Therapie mit 6 - 8 Zyklen BEACOPP eskaliert in der Regel unter der Nachweisgrenze. Bei Frauen über dem 30. Lebensjahr zeigten sich darüber hinaus deutlich höhere FSH-Werte [25]. Dennoch konnten Schwangerschaften auch nach der Therapie mit 6 Zyklen BEACOPP eskaliert beobachtet werden [25,343,344].

Auch findet sich ein deutlich erhöhtes Risiko (bis zu 97 %) einer verfrühten Menopause (< 40 Lj.) nach erfolgter Chemotherapie [339,341,342]. Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer POI sind Alter, Art der Chemotherapie (hohes Risiko bei Alkylantien) und Anzahl der stattgefundenen Therapien [340,343]. Auch bei Kindern ist das POI-Risiko nach Alkylantientherapie erhöht, selbst wenn die Pubertät zu einem adäquaten Zeitpunkt eintritt; auch hier gilt eine Altersabhängigkeit, mit dem geringsten Risiko für präpubertäre Mädchen [342].

Eine abdominelle und/ oder pelvine Radiatio erhöht das Risiko für eine POI. Dieses Risiko ist vor allem gegeben, wenn die Ovarien direkt im Bestrahlungsfeld liegen [345]. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung und der benötigten Strahlendosis zur Verursachung einer POI. Kleinkindern mit noch unterentwickeltem Uterus weisen die höchsten Schäden am uterinen Gewebe bei Bestrahlung des kleinen Beckens auf (geringere Elastizität) [342].

6.4.1.2 Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) treten bei Frauen unter dem 30. Lebensjahr (Inzidenz 0,6 - 3,3 / 100.000) seltener auf als das HL und weist eine 5-Jahres-Überlebensrate von insgesamt 69 % und 84 % bei Frauen unter 20 Jahre auf [346].

Es existieren verschiedene Formen von NHL, die abhängig vom Stadium durch verschiedene Behandlungsmodalitäten, einschließlich der lokalen Bestrahlung, Chemotherapie-Regime, Immuntherapie und Stammzelltransplantation (SZT) behandelt werden. Die meisten Behandlungsschemata umfassen eine Therapie mit Alkylantien. Ein Standard-Schema bei Non-Hodgkin-Lymphome ist CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon). Das Risiko für ein POI bei diesem Behandlungsregime ist für Frauen < 35 LJ nach aktueller Studienlage gering [347,348], bei Frauen > 35 LJ etwa 40-60% (DSHNHL, Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non Hodgkin Lymphome). Nach einer Therapie mit Hyper-CVAD (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason, Cytarabin, Methotrexat) sind POI-Rate von ca. 14 % beschrieben [347,349].

Konsensbasiertes Statement 6.S39

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Risiko für eine primäre Ovarialinsuffizienz hängt bei Lymphomen von dem verwendeten Chemotherapieprotokoll ab.

Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Eine Kryokonservierung von unfertilisierten und/oder fertilisierten Eizellen sollte empfohlen werden, wenn der Beginn der onkologischen Behandlung verzögert werden kann. Sollte wegen der bevorstehenden Behandlung nur wenig Zeit zur Verfügung stehen, so kommt auch die Entnahme von unreifen Eizellen nach kurzer „Stimulation“ und Auslösen mit HCG nach 2-12 Tagen in Frage. Die Schwangerschaftsraten liegen zwar etwas unter denen der reif gewonnenen Eizellen, sind aber mit ca. 20 % Lebendgeburtenraten auch vielversprechend [346].

Jedoch ist bei den meisten Lymphom-Patientinnen eine sofortige Behandlung erforderlich, sodass die Kryokonservierung von Ovarialgewebe in Betracht gezogen werden sollte. Die Kryokonservierung und Retransplantation von Ovarialgewebe wurde bei Lymphom-Patientinnen mittlerweile mehrfach durchgeführt, und es kam in keinem der veröffentlichten Fälle zu einem Rezidiv [183,350-358]. Insgesamt wird das Risiko bei Lymphomen als gering eingestuft [192]. Dennoch konnte in einem Fallbericht im kryokonserviertem Ovarialgewebe von einem Stufe III HL maligne Zellen gefunden werden [359]. In Autopsien bei Lymphom-Patientinnen konnten in 1 - 5% Metastasen in den Ovarien festgestellt werden [346,360]. Die Studien liefern aber keinen Einblick in das Risiko der ovariellen Beteiligungen bei den verschiedenen Lymphom-Arten.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass in einigen Lymphom-Fällen große Tumormassen im Mediastinum das Anästhesie-Risiko erhöhen oder diese verbieten können und so eine Entnahme des Ovarialgewebes nicht möglich ist. Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist die einzig vertretbare Maßnahme zum Fertilitätserhalt bei präpubertären Mädchen und sollte daher in dieser Altersgruppe erwogen werden, wenn das Risiko einer Ovarialinsuffizienz nach einer Krebsbehandlung hoch genug ist, um den Vorgang zu rechtfertigen.

Die Daten bzgl. einem Benefit durch GnRH-Agonisten sind weiterhin uneinheitlich (siehe Kapitel 4.3.). Neben dem vermuteten Effekt des Ovarschutzes gewährt die Therapie mit GnRHa jedoch eine Blutungsfreiheit und damit eine Vermeidung der thrombozytopenischen Menorrhagie unter Therapie, die gerade bei hämatologischen Erkrankungen einen großen Vorteil darstellen kann [342].

Sollte eine Bestrahlung des kleinen Beckens erfolgen, so kann ab 4 Gy Ovarbestrahlung eine Schädigung der Eizellreserve erwartet werden. In solchen

Fällen ermöglicht die Verlagerung der Ovarien aus dem Bestrahlungsgebiet, auch bei präpubertären Mädchen, einen gewissen Schutz der Ovarien [124]. Da dennoch in 10 – 14 % ein POI im Anschluss eintritt [124], sollte die Gelegenheit genutzt werden und während der Operation die Entnahme eines halben Ovars erwogen werden, da dies keinen zusätzlichen Eingriff erfordert.

Da keine einzelne der erwähnten Verfahren eine spätere Schwangerschaft garantieren kann, sollte bei einem hohen Risiko eines POI die Kombination der Verfahren erwogen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E68

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe soll Lymphom-Patientinnen, bei denen durch die onkologische Therapie ein hohes Risiko für eine prämatüre Ovarialinsuffizienz zu erwarten ist, zur Fertilitätsprotektion angeboten werden. Das Risiko für Ovarialmetastasen ist für Hodgkin-Lymphomen gering, für Non-Hodgkin Lymphom und für das Burkitt Lymphom hoch.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E69

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Eintritt der Pubertät sollte Patientinnen mit Lymphomen über eine Oozyten-Kryokonservierung aufgeklärt werden, wenn sich der Beginn der onkologischen Therapie noch mindestens 2 Wochen verschieben lässt.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E70

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit Lymphomen kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen. Hierdurch kann eine thrombozytopenischen Menorrhagie vermieden werden.

6.4.2 Leukämien

6.4.2.1 Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter; 75 % aller Fälle kommen bei Kindern vor. Bei Erwachsenen macht die ALL weniger als 15 % aller akuten Leukämien aus. Die 5-Jahres-Überlebensraten beträgt insgesamt 66,4 % und bei Kindern unter 15 Jahren 90 % [346].

Das Risiko für eine Sterilität nach einer ALL-Behandlung hängt vor allem davon ab, ob eine Stammzelltransplantation (SZT) mit einem hoch gonadotoxischen Regime eingesetzt werden muss [346,347]. Moderne Behandlungsprotokolle für ALL verwenden meist niedrigere Dosen von gonadotoxischen Mitteln, insbesondere Cyclophosphamid, und verursachen daher selten eine Sterilität [346,361]. Eine kraniale Strahlentherapie kann, vor allem, wenn die Bestrahlung zum Zeitpunkt der Menarche erfolgt, dosisabhängig zu einer therapierbaren Beeinträchtigung der hypothalamisch-hypophysären Achse und dadurch zu einer Amenorrhoe führen [362].

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Datenlage hinsichtlich der Gefahr einer Sterilität nach ALL-Behandlung insbesondere für im Erwachsenenalter erkrankte Patientinnen unzureichend ist.

Da die meisten ALL-Fälle bei Kindern auftreten und der Zeitraum bis zum Beginn der onkologischen Therapie meist sehr kurz ist, bietet sich zum Erhalt der Fertilität vor allem die Kryokonservierung von Ovargewebe an, ggf. additive mit Aspiration unreifer Oozyten zum Zeitpunkt der ovariellen Gewebeentnahme, In vitro-Reifung und Vitrifikation. Allerdings birgt die Retransplantation von Ovarialgewebe ein hohes Risiko, leukämische Zellen wieder einzuführen und damit ein Rezidiv zu verursachen, da bei Leukämien die malignen Zellen über die Blutbahn jedes Gewebe im Körper erreichen können. In experimentellen Untersuchungen (PCR-Verfahren oder Xenotransplantationen des Gewebes auf immundefiziente Mäuse) von kryokonservierten Ovarialgewebe-Proben wurden Metastasen im Gewebe von Patientinnen mit Leukämien wiederholt beobachtet [363-365]. Die Patientinnen müssen daher umfassend aufgeklärt werden, dass eine Retransplantation des Gewebes aufgrund des hohen Risikos nicht empfohlen werden kann und dass das entnommene Ovarialgewebe nur für zukünftige, noch hoch experimentelle fertilitätsprotektive Methoden, wie die In-vitro-Kultivierung von humanem Ovarialgewebe, Reimplantation von isolierten Follikel oder die Xenotransplantation von Ovarialgewebe verwendet werden kann.

Bei postpubertären Mädchen oder Frauen kann die Kryokonservierung von unfertilisierten oder fertilisierten Oozyten erwogen werden, wenn der Behandlungsbeginn um ca. eine Woche verschoben werden kann. GnRH-Agonisten können zur Vermeidung einer thrombozytopenischen Menorrhagie erwogen werden.

Konsensbasiertes Statement 6.S40

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Risiko für eine Infertilität nach einer ALL-Behandlung hängt von dem verwendeten Protokoll ab. Ein hohes Risiko für eine Infertilität haben Patientinnen mit Konditionierungsprotokoll für eine Stammzelltransplantation. Ein niedriges Risiko haben Patientinnen mit einem konventionellen Protokoll.

Konsensbasiertes Statement 6.S41

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine kraniale Bestrahlung im Rahmen der ALL-Behandlung kann dosisabhängig zu einer therapierbaren Beeinträchtigung der hypothalamisch-hypophysären Achse führen

Konsensbasierte Empfehlung 6.E71

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann Patientinnen mit ALL zur Fertilitätsprotektion angeboten werden, die ein hohes Risiko für ein POI durch die Therapie haben und bei denen keine Verschiebung der gonadotoxischen Therapie möglich ist.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E72

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Risiko für ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung nach Autotransplantation von Ovarialgewebe bei ALL ist als hoch einzustufen, so dass eine Autotransplantation nicht empfohlen wird.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E73

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Nach Eintritt der Pubertät sollte Patientinnen mit ALL über eine Oozyten-Kryokonservierung aufgeklärt werden, wenn sich der Beginn der onkologischen Therapie noch mindestens 2 Wochen verschieben lässt.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E74

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit ALL kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen. Hierdurch kann eine thrombozytopenische Menorrhagie vermieden werden.

6.4.2.2 Akute myeloische Leukämie (AML)

Die akute myeloische Leukämie (AML) macht etwa 80 % aller akuten Leukämien bei Erwachsenen aus; davon sind schätzungsweise etwa 6,1 % unter 20 Jahren, 6,6 % zwischen 20-34 Jahren und 6,6 % zwischen 35 - 44 Jahren [346]. Die AML hat eine 5-Jahres-Überlebensraten von 24 % und 60 % bei Kindern unter 15 Jahren [346].

Das Risiko für eine Sterilität wird bei der AML als gering eingestuft, da häufig Regime mit geringen Dosen oder ohne Alkylanzien verwendet werden [346,347,366]. Bei der Notwendigkeit einer SZT besteht jedoch ein hohes Risiko für eine Sterilität [347].

Empfehlungen zu fertilitätserhaltenden Maßnahmen und die damit verbundenen Risiken sind vergleichbar mit denen bei der akuten lymphatischen Leukämie (siehe Punkt 6.4.3.1.).

Konsensbasiertes Statement 6.S42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Risiko für eine Infertilität nach einer AML-Behandlung hängt von dem verwendeten Protokoll ab. Ein hohes Risiko für eine Infertilität haben Patientinnen mit Konditionierungsprotokoll für eine Stammzelltransplantation. Ein niedriges Risiko haben Patientinnen mit einem konventionellen Protokoll.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E75

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann Patientinnen mit AML zur Fertilitätsprotektion angeboten werden, die ein hohes Risiko für ein POI durch die Therapie haben und bei denen keine Verschiebung der gonadotoxischen Therapie möglich ist.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E76

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Risiko für ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung nach Autotransplantation von Ovarialgewebe bei AML ist als hoch einzustufen, so dass eine Autotransplantation nicht empfohlen wird.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E77

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Eintritt der Pubertät sollte Patientinnen mit AML über eine Oozyten-Kryokonservierung aufgeklärt werden, wenn sich der Beginn der onkologischen Therapie noch mindestens 2 Wochen verschieben lässt.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E78

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit AML kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen. Hierdurch kann eine thrombozytopenische Menorrhagie vermieden werden.

6.4.2.3 Chronische myeloische Leukämie (CML)

Die chronische myeloische Leukämie (CML) macht etwa 20 Prozent aller Leukämien aus. Die Diagnose wird im Mittel mit 65 Jahren gestellt, etwa zehn Prozent der Patienten sind bei Diagnosestellung jünger als 35 Jahre. Zurzeit liegt die jährliche Mortalität von CML-Patienten bei ca. 1,5 %.

Die Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in die klinische Praxis hat die Prognose der CML-Patienten dramatisch verändert. In der chronischen Phase diagnostizierte Patienten können viele Jahre exzellenter Krankheitskontrolle bei guter Lebensqualität erwarten, genauso wie eine normale Lebenserwartung, woraus sich die Notwendigkeit ergibt, sich auch mit der Fortpflanzungsfähigkeit und Schwangerschaft zu befassen.

Anhand der aktuellen Datenlage scheint Imatinib die Fertilität bei Frauen nicht zu beeinträchtigen [342]. Es gibt zahlreiche Fallberichte über Spontanschwangerschaften unter Imatinib-Therapie bei CML-Patientinnen. Dabei wurde jedoch das Risiko eines maßgeblich höheren Anteils von durch das Medikament verursachten Missbildungen und eines leicht erhöhten Anteils von Fehlgeburten beobachtet. Über die Auswirkungen der zweiten und dritten Generation von Tyrosinkinase-Inhibitoren auf die Fertilität gibt es keine ausreichenden Daten, wenngleich auch hier erfolgreiche Schwangerschaften nach der Verwendung dieser Medikamente berichtet wurden [367,368]. Imatinib und die neuen Tyrosinkinase-Hemmer Dasatinib und Nilotinib hemmen zusätzlich zum BCR-ABL weitere Tyrosinkinasen, die für die embryonale Entwicklung eine Rolle spielen, z.B. c-kit. Von einer Schwangerschaft ist daher unter der TKI-Therapie wegen des teratogenen Risikos abzuraten. Deshalb sind für Patientinnen mit Kinderwunsch individuelle Maßnahmen erforderlich, um die erreichte Remission während der Schwangerschaft ohne Verwendung von TKI zu erhalten. Eine Therapieunterbrechung oder -umstellung zur Erfüllung eines Kinderwunsches ist nur in Einzelfällen bei einer stabilen molekularen Remission nach Rücksprache und engmaschigen Kontrollen durch den behandelnden Onkologen möglich.

Im Falle eines Versagens der medikamentösen Behandlung wird eine SZT eingesetzt. Hier sollten Methoden der Fertilitätsprotektion auf Grund der hohen Gefahr einer Infertilität angewandt werden.

Empfehlungen zu fertilitätserhaltenden Maßnahmen und die damit verbunden Risiken sind vergleichbar mit denen bei akuten Leukämien.

| Konsensbasiertes Statement 6.S43 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) haben ein unklares Risiko einer Ovarialinsuffizienz und weisen ein teratogenes Potential auf. | |

Konsensbasierte Empfehlung 6.E79

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Risiko für ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung nach Autotransplantation von Ovarialgewebe bei CML ist als hoch einzustufen, so dass eine Autotransplantation nicht empfohlen wird.

6.4.2.4 Stammzelltransplantation

Eine SZT führt sehr häufig zu einer Sterilität. Die Rate der POI nach einer SZT beträgt ca. 65 – 100 % [369]; hängt jedoch stark vom gonadotoxischen Potential des Konditionierungs-Regime und dem Alter der Patientin zum Zeitpunkt der SZT ab [369]. Die Exposition gegenüber hochdosiertem Cyclophosphamid (CY), Busulfan (BU) oder Ganzkörperbestrahlung (TBI) sind mit einem höherem Risiko für ein POI verbunden, während ein jüngeres Alter bei der SZT (< 30 Jahre) ein niedrigeres Risiko aufweist [370].

Die TBI verursacht das stärkste gonadotoxische Potential bei der SZT [342]. Daten über neuere Konditionierungsregime mit geringerer Dosis oder Vermeiden einer TBI fehlen bis dato. Die meisten Studien unterscheiden in der Beurteilung hinsichtlich des gonadotoxischem Potentials der SZT nicht zwischen myeloablativen und nicht-myeloablativen Konditionierungs-Regimen. Darüber hinaus erhalten die überwiegende Mehrzahl der Patienten bereits vor einer SZT gonadotoxische Chemotherapie-Regime, die die Fertilität zusätzlich negativ beeinflussen können [342].

Schwangerschaftsraten nach SZT sind niedrig und variieren je nach Studie zwischen 0,6 und 11 % [369]. Am häufigsten wurden Schwangerschaften bei Patienten beobachtet die zur Konditionierung nur CY erhielten, im Vergleich zu Frauen, die mit BU-CY oder TBI behandelt wurden. Nach Eintritt einer Schwangerschaft gibt es keine Hinweise auf eine erhöhte Rate an fetalen Fehlbildungen [349,371]. Eine höhere Rate an Frühgeburten, Sectiones und einem niedrigen Geburtsgewicht [371,372] wurde nach einer SZT beschrieben, vor allem wenn eine TBI während der Kindheit durchgeführt wurde [22].

Wegen des hohen Risikos eines POI ist es zwingend notwendig, Frauen und Mädchen vor einer SZT fertilitätsprotektive Maßnahmen anzubieten. Die Kryokonservierung von unfertilisierten oder fertilisierten Oozyten und/ oder Ovarialgewebe sollte je nach Verfügbarkeit der Zeit bis zum Therapiebeginn angewandt werden. Da keine der Verfahren eine spätere Schwangerschaft garantieren kann, sollte wenn möglich die Kombination der Verfahren erwogen werden

Konsensbasierte Empfehlung 6.E80

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein hohes Risiko für eine Infertilität haben Patientinnen mit Konditionierungsprotokoll für eine Stammzelltransplantation. Diese Patientinnen sollen über Methoden des Fertilitätserhalts beraten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E81

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Nach Eintritt der Pubertät sollten Patientinnen vor einer Konditionierung zur Stammzelltransplantation über eine Oozyten-Kryokonservierung aufgeklärt werden, wenn sich der Beginn der onkologischen Therapie noch mindestens 2 Wochen verschieben lässt.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E82

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann Patientinnen zur Fertilitätsprotektion vor einer Stammzelltransplantation angeboten werden.

7 Empfehlungen zu ausgewählten Tumorentitäten bei Männern

S. Kliesch

7.1 Hodentumore

Der Hodentumor ist die häufigste Krebserkrankung des jungen Mannes mit einer Inzidenz von 10:100.000 Männern in Deutschland. Die Besonderheit der Keimzelltumorerkrankung besteht darin, dass die Erkrankung von den Keimzellen ausgeht und bereits aufgrund der primären Erkrankung die Spermatogenesefähigkeit und damit die Fertilität in bis zu 3/4 der Patienten erheblich beeinträchtigt ist [69,373-375]. Die Entstehung des Keimzelltumors aus der intraepithelialen Neoplasie führt dazu, dass die Spermatogenese reduziert abläuft. Dies schlägt sich in der Folge in einer reduzierten Samenqualität nieder.

Eine uneingeschränkte Ejakulatqualität ist nur bei 25% der Hodentumorpatienten bei Diagnosestellung dokumentiert und damit sehr viel seltener als bei anderen Malignomerkkrankungen [69,376]. Eine Azoospermie wird bei 15% der Hodentumoren bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentiert [208,223]. Schwere Einschränkungen der Samenqualität sind bei bilateralen Erkrankungsformen regelhaft zu beobachten [223,377,378].

Die Familienplanung ist bei den sehr jungen Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung meist nicht abgeschlossen: nur maximal die Hälfte der Betroffenen lebt bereits in einer festen Partnerschaft oder ist verheiratet [236].

Aus diesem Grund sollte zweifelsohne den betroffenen Männern bei Diagnosestellung und vor Beginn der Therapie die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion durch die Kryokonservierung von Spermien angeboten werden [208,223]. Ungefähr die Hälfte der Patienten wird dieses Angebot auch annehmen [211]. Idealerweise erfolgt die Kryokonservierung von Spermien nicht nur vor Beginn der systemischen Therapie, sondern bereits vor der primären Ablatio testis. Bei negativen β hCG-Werten ist die Ejakulatqualität vor der Ablatio testis besser als zu einem späteren Zeitpunkt [379].

Konsensbasierte Empfehlung 7.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Spermien soll allen Hodentumorpatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor Beginn therapeutischer Maßnahmen angeboten werden.

Eine Sonderstellung bzgl. der Infertilität nehmen synchrone oder metachrone bilaterale Hodentumorerkrankungen ein: Die beidseitige Ablatio testis führt zwingend zum irreversiblen Verlust der Fertilität. Die einseitige Ablatio testis und die kontralaterale organerhaltende Tumorenukleation beim bilateralen Hodentumor oder die Diagnose einer kontralateralen Keimzellneoplasie in situ (GCNIS, germ cell neoplasia in situ; syn. Testikuläre intraepitheliale Neoplasie TIN, Carcinoma in situ CIS) bei einseitigem invasiven Hodentumor führen langfristig zum Fertilitätsverlust: entweder durch eine progrediente Degeneration des restlichen Keimepithels oder durch die erforderliche Radiatio (üblicherweise mit 20 Gy) des verbliebenen Keimepithels, um die konsekutive Entwicklung eines invasiven Keimzelltumors zu verhindern [380].

Konsensbasierte Empfehlung 7.E84

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Spermien soll bei Patienten mit uni- und bilateralem Hodentumor grundsätzlich vor der Primärtherapie (inguinalen Hodenfreilegung bzw. Ablatio testis) erfolgen.

Jeder 6. Patient hat eine bereits vorbestehende Azoospermie oder eine (meist tumorbedingte, aber auch stressbedingte) Anejakulation (Aspermie). Bei diesen Patienten sollte die operative Gewinnung von testikulären Spermienextraktion (TESE) in Kombination mit der Kryokonservierung angeboten werden. Diese **Onko-TESE** ermöglicht durch die operative Entnahme von Hodengewebe die Kryokonservierung von Spermien, sofern noch fokale Spermatogeneseareale im Hoden erhalten sind [223,381,382]. Erforderlich ist hier ein multifokales, optimal ein mikrochirurgisches Vorgehen, bei dem sowohl im tumortragenden als auch im kontralateralen Hoden testikuläres Gewebe gewonnen, auf Spermien untersucht und kryokonserviert wird [223]. Idealerweise kann die (mikro)TESE kombiniert werden mit der Ablatio testis.

Selbstverständlich sollte dieses Vorgehen sein, wenn der V.a. auf einen synchronen oder metachronen bilateralen Hodentumor oder auch der V.a. auf eine Keimzellneoplasie in situ (germ cell neoplasia in situ, GCNIS; syn. Testikuläre intraepitheliale Neoplasie, TIN; syn Carcinoma in situ, CIS) vorliegt. Diese Patienten weisen grundsätzlich eine reduzierte Ejakulatqualität und ein erhöhtes Risiko für eine Azoospermie auf [377,378].

Konsensbasiertes Statement 7.S44

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Jeder 6. Hodentumorpatient ist bereits bei Diagnosestellung azoosperm.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E85

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Spermien aus dem Hoden mittels testikulärer Spermienextraktion (TESE) soll Hodentumorpatienten mit einer Azoospermie oder einer fehlenden antegraden Ejakulation vor Therapiebeginn, idealerweise in Kombination mit der Ablatio testis, angeboten werden.

Die Prognose der Erholung der Samenzellbildung bleibt auch heute noch schwierig: die Messung des FSH-Wertes bietet nur einen groben Anhalt. Günstig ist es, wenn der FSH Wert normal ist bei erhaltener antegrader Ejakulationsfähigkeit: hier sind die Chancen auf eine Vaterschaft signifikant besser. Eine persistierende Azoospermie wird durch erhöhte FSH und verminderte Inhibin B Serumspiegel angezeigt, die beide die postpubertäre Sertolizellfunktion widerspiegeln [383]. Für die Abschätzung der Erholung der Hodenfunktion bietet aber auch Inhibin B, das in Studien gerne eingesetzt wird, im Rahmen der klinischen Routine keinen Zusatznutzen.

Nach einer systemischen oder einer Strahlentherapie sind die Erholungsraten der Spermatogenese variabel, sowohl in Abhängigkeit von der Therapie (Zahl der Chemotherapiezyklen, Strahlendosis), als auch vom Ausgangsbefund der individuellen Spermatogenesefähigkeit des Hodens. Eine vorbestehende Einschränkung der Samenqualität wird fast immer zu einer dauerhaften Infertilität führen [384]. Wenngleich auch nach 2 Zyklen PEB gute Erholungsraten der Samenzellbildung beschrieben sind, ist eine sichere individuelle Beratung des Patienten aufgrund der Variabilität der Befunde problematisch. Bei vorbestehender Normozoospermie und einer kumulativen Cisplatinosis von < 850 mg ist eine

Erholung der Spermatogenese auf Werte von > 1 Mill/ml nach 5 bis 8 Jahren möglich [385]. Patienten, die mit Carboplatin behandelt werden, haben eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit für eine Erholung der Spermatogenese, aber auch hier werden posttherapeutische Azoospermien beschrieben [385]. Das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung spielt eine untergeordnete Rolle.

Bei einer Streustrahlung von 0.25 Gy bis zu 0.55 Gy, wie sie bei der klassischen Radiatio im Stadium I Seminom bis vor einigen Jahren zum Einsatz gekommen ist (20 Gy), werden 4 Jahre nach Radiotherapie erhöhte FSH- und LH-Serumspiegel beobachtet, aber keine wesentlichen Veränderungen der Samenqualität [386]. Aber auch in diesem Fall ist die Beratung im Einzelfall abhängig von den Ausgangswerten.

Irreversibel werden die Gonaden geschädigt, wenn die Radiatio des Hodens die kumulative Dosis von 2.5 Gy überschreitet, wie es z.B. für die Radiatio der Keimzellneoplasie in situ des Einzelhodens empfohlen wird [380,387,388].

Zusätzlich kann die Fertilität durch operative Maßnahmen im Bereich des Retroperitoneums gefährdet werden: Bei der primären modifizierten retroperitonealen Lymphadenektomie (RLA) beim Nichtseminom-Patienten im klinischen Stadium I zeigte sich in Studien bei 93% der operierten Patienten der Erhalt der antegraden Ejakulation [389,390]. Allerdings ist diese Operationstechnik zunehmend seltener geworden, da die primäre RLA durch die Therapieaufskalierung der letzten Jahre im klinischen Stadium I beim Nichtseminom deutlich in den Hintergrund getreten ist gegenüber der Surveillance oder der adjuvanten Chemotherapie [391]. Das Problem der retrograden oder der Anejakulation nimmt mit steigender Therapieintensität zu: bis zu 50% der Patienten sind bei der nervenschonenden retroperitonealen Lymphadenektomie im metastasierten Stadium bzw. bei der postchemotherapeutischen Residualtumorresektion (RTR) durch eine Schädigung des Sympathikus betroffen [392,393]; die radikale RLA oder radikale Residualtumorresektion führt ausnahmslos zur Anejakulation (oder günstigenfalls zur retrograden Ejakulation).

Im Falle einer retrograden Ejakulation kann therapeutisch der medikamentöse Therapieversuch mit Antidepressiva unternommen werden, um eine passagere Antegradisierung zu erreichen [394].

Konsensbasiertes Statement 7.S45

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine retroperitoneale Lymphadenektomie kann durch den Verlust der antegraden Ejakulation die Fertilität des Hodentumorpatienten dauerhaft beeinträchtigen.

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E86 | |
|---|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Im Falle einer fehlenden Fertilitätsreserve soll vor weiterer gonadotoxischer oder operativ fertilitätsschädigender Therapie (RLA/RTR) die Kryokonservierung von Spermien angeboten werden. | |

Bezüglich der Chance auf eine Vaterschaft bei Langzeitüberlebenden einer Hodentumorerkrankung zeigt sich hier eine Reduktion um ca. 30% (im Vergleich zur normalen männlichen Bevölkerung). Eine Zusammenfassung der publizierten Studien bei 3005 Patienten zeigt, dass 49% der Patienten nach einem Zeitintervall zwischen 5 und 12 Jahren nach Therapieabschluss Väter werden [211,395-401]. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei Kindern von Hodentumorpatienten besteht nicht [402]. Insgesamt negativ für die spätere Vaterschaft ist die Strahlentherapie im Therapieregime. Aufgrund der veränderten Therapieregime sind die Vaterschaftsraten bei Patienten, die vor 1990 behandelt wurden, deutlich schlechter.

7.2 Solide Tumore

Solide Tumorerkrankungen sind für rund 15-20% der Kryokonservierungen zur Fertilitätsprotektion bei Tumorerkrankungen verantwortlich, da sie meist im fortgeschritteneren Lebensalter manifest werden [403,404]. Nur bei 3-4% dieser Patienten wird eine vorbestehende Azoospermie zum Diagnosezeitpunkt dokumentiert, die Ejakulatwerte sind bei rund 70% der Patienten im Normalbereich, rund 30% der Patienten weisen eine Oligozoospermie auf [403,404]. Die Daten über die Nutzung der vorhandenen Depots zeigen, dass rund 10% der Betroffenen ihr Kryodepot später auch tatsächlich nutzen können oder müssen [404].

Blasen-, Prostata- und Peniskarzinome sind Erkrankungen des fortgeschritteneren Alters, in dem bei vielen Patienten der drohende Verlust der Fertilität nicht mehr im Vordergrund steht [405]. Sowohl die radikale Prostatektomie als auch die Cystektomie führen letztlich durch die Operation zu einer obstruktiven, irreversiblen Azoospermie. Die Prostatabestrahlung führt im Rahmen der externen Bestrahlung aufgrund der Dosis von rund 70 Gy zu einer permanenten Schädigung der Spermatogenese [406]. Etwas geringer ausgeprägt sind die Einschränkungen der Spermatogenese nach Brachytherapie [407]. Die Peniskarzinomchirurgie führt

eher durch die Störung der Ejakulation oder bei radikalem Vorgehen durch den vollständigen Verlust der potentia generandi zur Infertilität. Grundsätzlich besteht postoperativ die Möglichkeit der testikulären Spermengewinnung (TESE), sofern keine Schädigung der Spermatogenese vorbestehend ist oder durch eine vorausgegangene oder nachfolgende gonadotoxische systemische, hormonablative oder strahlentherapeutische Therapie bedingt wird.

Oberfläche Blasenkarzinome, die mittels transurethraler Resektion mit oder ohne intravesikale Instillationstherapie behandelt werden, wiesen nur geringgradige Veränderung der Samenqualität auf, wenn Mitomycin eingesetzt wurde. Nach Verwendung von BCG wurden vermehrt Oligozoospermien gesehen, was möglicherweise auf postentzündliche (partielle) Obstruktionen der ableitenden Samenwege zurückzuführen ist [408]. Theoretisch ist bei den nerven- und samenblasenschonenden Cystektomieverfahren bei oberflächlichen Tumoren der hoch-Risiko-Gruppe die postoperative Gewinnung von Spermien aus dem Urin möglich, aber in der praktischen Umsetzung nicht praktikabel und unsicher [409].

Grundsätzlich sollte der Wunsch nach einer Fertilitätsprotektion auch in diesen Alters- und Erkrankungsgruppen nicht unterschätzt werden, wie eine neuere Studie bei Prostatakarzinompatienten zeigt: von 495 Männern mit der Diagnose Prostatakarzinom wünschten 20% eine Kryokonservierung in der Altersgruppe der im Mittel 62 Jahre alten Männer. Nur ein Fünftel dieser Männer war kinderlos [410].

Konsensbasiertes Statement 7.S46

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Patienten mit Prostata-, Blasen- oder Peniskarzinom kann trotz des höheren Erkrankungsalters der Wunsch nach fertilitätsprotektiven Maßnahmen bestehen.

Aufgrund der Intensität der zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika (häufig in Kombination mit Strahlentherapiemaßnahmen) weisen Patienten mit **Osteosarkomen, Ewing-Sarkomen und Weichgewebssarkomen** ein hohes posttherapeutisches Infertilitätsrisiko auf [411,412]. Die prätherapeutische Kryokonservierung von Spermien sollte hier zur Aufklärung vor Therapiebeginn gehören, insbesondere da es sich häufig um Jugendliche und junge Patienten handelt. Im Patientengut von Kryobanken stellen diese Patienten einen Anteil von bis zu 10% der Patienten [223].

Konsensbasierte Empfehlung 7.E87

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Patienten mit Osteosarkomen, Ewing-Sarkomen und Weichgewebssarkomen sollen über ihr höheres Risiko der posttherapeutischen Infertilität aufgeklärt werden.

Schilddrüsenkarzinome, die mit Radiojodverfahren behandelt werden, weisen eine meist vorübergehende Verschlechterung der Samenqualität auf [413]. Allerdings ist die Datenlage sehr begrenzt und eine mögliche individuelle Empfindlichkeit insbesondere bei vorbestehenden Einschränkungen der Fertilität nicht auszuschließen, so dass dieses Thema bei nicht abgeschlossener Familienplanung zumindest angesprochen werden sollte.

Konsensbasierte Statement 7.S47

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen haben ein vergleichsweise geringes Risiko einer Fertilitätseinschränkung durch die Therapie.

Rektumkarzinome können insbesondere durch die operativen und auch strahlentherapeutischen Maßnahmen zur Infertilität führen. Die Strahlentherapie führt aufgrund der Belastung im Beckenbereich zu einer meist dauerhaften Azoospermie, da die kumulative Gesamtdosis, die die Hoden erreicht, zwischen 0.7 und 8.4 Gy liegt (im Mittel 3.56 Gy). Zusätzlich können die notwendigen operativen Verfahren aufgrund der anatomischen Verhältnisse zum Verlust der (antegraden) Ejakulation und damit zur Infertilität führen.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E88

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patienten mit Anal- und Rektumkarzinomen sollen über das hohe Risiko der posttherapeutischen Infertilität aufgeklärt werden.

7.3 Hämatologische Neoplasien

Sowohl Leukämien als auch Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome sind maligne Erkrankungen, die junge Männer betreffen. Fast ein Viertel der Kryokonservierungen von Ejakulaten bei onkologischen Patienten gehen auf diese Entitäten zurück [223].

Einschränkungen der Samenqualität vor Beginn der Therapie werden zwar seltener als z.B. bei Hodentumorpatienten beobachtet, allerdings kann je nach Schwere des Erkrankungsstadiums auch bei diesen Erkrankungen eine Oligozoospermie oder auch Azoospermie vorliegen. In der überwiegenden Zahl der Fälle liegen die Spermienkonzentrationen allerdings im Normbereich [414,415].

Die eingesetzten Therapieregime variieren in Abhängigkeit vom Risikoprofil erheblich und gehen je nach Intensität der Behandlung mit einem Infertilitätsrisiko zwischen 5 und 100% einher. Aus diesem Grund muss die Beratung über fertilitätssichernde Maßnahmen immer unter Berücksichtigung der jeweiligen individuellen Erkrankungssituation erfolgen.

Ist eine Knochenmarkstransplantation erforderlich, so ist aufgrund der Therapieintensität und der meist erforderlichen Kombinationstherapien eine permanente Azoospermie posttherapeutisch zu erwarten.

Auch bei einem initial niedrigen Erkrankungsstadium mit einem geringen Infertilitätsrisiko < 5% sollte immer auch berücksichtigt werden, dass aufgrund des grundsätzlich bestehenden Rezidivrisikos dieser Neoplasien die Situation eintreten kann, die eine Fertilitätsprotektion in der Rezidivsituation unmöglich macht: eine passagere Einschränkung der Samenproduktion ist bei jeder systemischen Therapie zu erwarten und eine Erholungsphase von 6-12 Monaten ist zugrunde zu legen (Kap. 3). Fällt das Rezidiv in diese Erholungsphase, ist eine Kryokonservierung dann nicht mehr möglich oder nur mit starken Qualitätseinschränkungen. Vor diesem Hintergrund sollten grundsätzlich alle Patienten mit einer hämatologischen Neoplasie vor Therapiebeginn über diese Problematik und das Infertilitätsrisiko aufgeklärt und die Kryokonservierung von Spermien angeboten werden.

Besteht bereits prätherapeutisch eine Azoospermie, so haben auch diese Patienten die Möglichkeit, die testikuläre Spermienextraktion zu versuchen. Allerdings ist aufgrund der Akutizität der Erkrankung hier zu klären, ob ein ausreichendes Zeitfenster für ein operatives Vorgehen besteht.

Insgesamt gehören Patienten mit hämatologischen Neoplasien zu der onkologischen Patientengruppe mit der höchsten Rate an persistierender Azoospermie nach Therapieabschluß von bis zu 80% der Patienten. Gleichzeitig ist die Dauer bis zur Erholung der Spermatogenese sehr variabel und kann bis zu 10 Jahre betragen [415].

Die nachfolgende Tabelle 23 fasst die publizierten Daten zum Infertilitätsrisiko bei Hodgkin und Non-Hodgkin zusammen:

Tabelle 23: Effekte verschiedener Zytostatika bei hämatologischen Neoplasien auf die männliche Fertilität (modifiziert nach [416])

| Therapie | Effekte | Literatur |
|------------------------------|---|--------------------------------|
| Hodgkin-Lymphome | | |
| ABVD | Temporäre Azoospermie mit normaler Spermienzahl nach 18 Monaten | Howell SJ et al. 2005 [417] |
| | 90% Normozoospermie nach 1 Jahr | Tal R et al. 2000 [418] |
| BEACOPP (6-8 Zyklen) | Azoospermie >90% | Sieniawski M et al. 2008 [419] |
| | Oligospermie (FSH und Inhibin-Spiegel) > 80% | Behringer K et al. 2013 [420] |
| BEACOPP eskaliert (8 Zyklen) | Azoospermie 87% | Sieniawski M et al. 2008 [419] |
| BEAM | Azoospermie | Chatterjee R et al. 1994 [421] |
| *ChIVPP/EVA hybrid | Azoospermie >90% | Howell SJ et al. 2005 [417] |
| COPP (4–9 Zyklen) | Azoospermie >90% | Howell SJ et al. 2005 [417] |
| *MOPP (6 Zyklen) | Azoospermie >90% | Howell SJ et al. 2005 [417] |
| | Prolongierte Azoospermie 85% | Meistrich ML et al. 2005 [422] |

| Therapie | Effekte | Literatur |
|---------------------------------|--|---------------------------------|
| | 100% Azoospermie <14 Monate, 10% normales Spermogramm nach Jahrzehnten | Marmor D et al. 1995 [423] |
| | 89% Azoospermie nach 1 Jahr | Tal R et al. 2000 [418] |
| *MOPP (3 Zyklen) | Erholung deutlich höher im Vergleich mit 5-6 Kursen | da Cunha MF et al 1984 [424] |
| *MVPP | Azoospermie >90% | Howell SJ et al. 2005 [417] |
| *VEBEP plus INF radiotherapy | Reversibler Schaden 50% | Viviani S et al. 1999 [425] |
| Non-Hodgkin-Lymphome | | |
| CHOP | Permanente Azoospermie 30% | Howell SJ et al. 2005 [417] |
| CHOP oder CHOEP | Geringer Einfluss auf die Fertilität (70% Spontankonzeptionen nach Therapie) | Meissner J et al. 2014 [426] |
| *VAPEC-B | Normozoospermie >95% | Howell SJ et al. 2005 [417] |
| *VACOP-B | Normozoospermie >95% | Howell SJ et al. 2005 [417] |
| *MACOP-B | Normozoospermie >95% | Howell SJ et al. 2005 [417] |
| *VEEP | Normozoospermie >95% | Howell SJ et al. 2005 [417] |

* Veraltete Therapie-Schemata (Werden in der aktuellen Therapie nicht mehr eingesetzt).

Für die Behandlung von Patientem mit Hodgkin Lymphomen existiert eine S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 1.0 2013, AWMF-Registernummer: 018/029OL.

Die aktuell eingesetzten Therapieschemata für Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphome sind unter <https://www.onkopedia.com> zusammengefasst.

Die Frage nach der Nutzung der Kryodepots und der Effizienz der Fertilitätsprotektion stellt sich natürlich auch in dieser Patientengruppe. Van der Kaij konnte im Rahmen der EORT-GELA Lymphoma Study Group bei 902 Patienten, die zwischen 1974 und 2004 ihr Ejakulat kryokonservierten, zeigen, dass 21% dieses Depot später nutzten. Die Vaterschaftsraten waren bei Männern, die die Chance zur Kryokonservierung hatten, doppelt so hoch im Vergleich zu Männern, die diese Möglichkeit nicht hatten [414].

Konsensbasierte Empfehlung 7.E89

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Patienten mit hämatologischen Neoplasien haben in Abhängigkeit vom Therapieregime ein unterschiedlich hohes Risiko der dauerhaften Infertilität. Hierbei haben Patienten mit Leukämien, die keine Stammzelltransplantation benötigen, ein geringeres Risiko und Patienten mit einem Lymphom mit ausgedehnterem Befall ein höheres Risiko, über das sie aufgeklärt werden sollen (siehe Tabelle).

Konsensbasierte Empfehlung 7.E90

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patienten mit hämatologischen Neoplasien (Leukämien, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen) sollen über das Risiko der Infertilität aufgeklärt werden und das Angebot zur Kryokonservierung von Spermien erhalten.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E91

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Fall einer prätherapeutischen Azoospermie bei hämatologischen Neoplasien soll über die Möglichkeit der testikulären Spermengewinnung und –kryokonservierung aufgeklärt werden.

8 Maligne Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

M. Balcerek, A. Borgmann-Staudt

8.1 Epidemiologie von Malignomen im Kindesalter

Während in den 1980er Jahren die 10-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit von jungen Patientinnen und Patienten mit einer malignen Erkrankung, welche vor dem 15. Lebensjahr diagnostiziert wurde, 66 % betrug, ist mit der Einführung der kideronkologischen Therapieoptimierungsstudien die 15-Jahres-Überlebensrate auf aktuell 81 % angestiegen [427,428]. Fast alle ehemaligen Patientinnen und Patienten wünschen sich ein eigenes Kind [429].

Während die Häufigkeit an Fehlgeburten bei ehemaligen Patientinnen etwas erhöht sein kann [429], ist hingegen die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen bei ehemaligen Patienten signifikant niedriger als in der deutschen Allgemeinbevölkerung [430]. Bei Mädchen und Jungen mit einer malignen Erkrankung beträgt die Rate einer Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung nach Chemo- bzw. Strahlentherapie bis zu ein Drittel [431-433]. Nach einer Stammzelltransplantation steigt das Risiko bis auf über zwei Drittel [26]. In einzelnen Fällen ist einige Jahre nach Chemo- und Strahlentherapie eine Erholung der Gonadenfunktion möglich [32]. Insbesondere in Hinblick auf die zur Verfügung stehenden fertilitätsprotektiven und reproduktionsmedizinischen Maßnahmen ist die gonadale Metastasierung pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen zu beachten: Bei den systemischen Erkrankungen, wie Leukämien und Lymphomen, ist die gonadale Metastasierung bekannt hoch [434,435] und auch bei soliden Tumoren wie dem Neuroblastom, Rhabdomyosarkom und Ewingsarkom sind gonadale Metastasierungen beschrieben [436,437]

8.2 Risikofaktoren für eine spätere Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung

Ein besonders **hohes Risiko** (Tabelle 24) für eine spätere Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit haben Patienten mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, die im Rahmen ihrer Konditionierungstherapie Busulfan oder eine Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) erhalten. Auch eine lokale Beckenbestrahlung kann, in Abhängigkeit von der Dosierung besonders gonadotoxisch sein [26,32,438-440].

Tabelle 24: Hohes Risiko für eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit im Kindes- und Jugendalter

- Beckenbestrahlung und Ganzkörperbestrahlung [26,438-440]
Ovarielle Bestrahlungsdosis ≥ 10 Gy (altersabhängig! postpubertäres Organ ist strahlensensibler [439], Bestrahlung unterhalb LWK 5 ist bedenklich: iliakale Bestrahlung ist gonadotoxisch, inguinale Bestrahlung ist individuell zu untersuchen)
Testikuläre Bestrahlungsdosis ≥ 4 Gy (Hodenkapsel schützt bei inguinaler und iliakaler Bestrahlung. Wenn der Hoden im Bestrahlungsfeld liegt, kann Kapsel jedoch verstärkend wirkend!)
- Bei Mädchen: Busulfan ≥ 14 mg/ kg/ KG kumulative Dosis [26,32]
- Bei Jungen: Procarbazin ≥ 6 g/m² [441]

Ein **mittleres Risiko** (Tabelle 25) für eine spätere Fruchtbarkeitsstörung stellen folgende Chemotherapeutika ab folgenden Dosierungen dar [26,32,77,438,439,441,442]:

- Busulfan $> 0,4$ g/ m²
- Carboplatin > 2 g/ m²
- Cisplatin $> 0,5$ g/ m²
- Cyclophosphamid > 10 g/ m²
- Etoposid > 5 g/ m²
- Ifosfamid > 42 g/ m²
- Melphalan $> 0,14 - 0,24$ g / m²
- Procarbazin bei Mädchen > 6 g/ m² und bei Jungen: > 3 g/ m²

Tabelle 25: Therapieoptimierungsstudien (Protokollen und Studienarme) in denen Chemotherapeutika mit einem mittleren Risiko für eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit im Kindes- und Jugendalter enthält.

- **CWS-SoTiSaR:** RMS Subgroup C1, D-H; Other „RMS-like“, „Non-RMS-like“ in HR, Metastatic STS;
- **CWS 02:** SR B, HR; **96:** SR, HR; **91:** SR, HR HR; **86;** **81:**
- **EURAMOS-1:** MAPIE; **COSS 96:** HR; **91:** IOR; **86:** LRV-VI, HR
- **Ewing 2008;** Euro **EWING 99;** **EICESS 92;** **CESS 86;** **81:**
- **HB 1999:** HB III SD/PD, IV PR; HCC: III/IV PR
- **EuroNET-PHL-C1:** TG2+3 random 07-11; **HD 2002 Pilot TG3,** **HD 95:** TG3; **90:** TG3; **82:** TG3
- **HIT 2000:** HIT2000-AB4, HIT2000-BIS4 -RT; MET-HIT2000-BIS4 CR/PR, P-HIT2000-AB4, P-HIT2000-BIS4-RT; E-HIT2000-AB4, E-HIT2000-BIS4 -RT
- **NB 2004:** MR <6M, HR; **97:** HR+Mega, HR+DT <6M; **90:** RG2+3 A/B-CR, RG3 C-D+4; **82:** III +LK, IV
- **SIOP LGG 2004:** *Standard/Intensivierte Induktion;* **96**
- **SIOP 2001/GPOH:** *II-IV + HR;* **93-01:** *I-V + HR, IV Non-CR*

Ein **geringes Risiko** (Tabelle 26) haben jene Patienten, welche eine Therapie gemäß folgender Therapieoptimierungsstudien -Protokolle erhalten (haben):

Tabelle 26: Therapieoptimierungsstudien (Protokollen und Studienarme) in denen Chemotherapeutika mit einem geringen Risiko für eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit im Kindes- und Jugendalter enthält.

AIEOP-BFM ALL 2009, ALL-BFM 2000, 95, 90, 86, 83, 81, 79, 77

• **AML-BFM 2004, 02, 98, 93, 87, 83, 78**

• **Co-ALL-08-09, 03, 97, 92, 89, 85, 82, 80**

• **CWS-SoTiSaR 2009: RMS Subgroup A, B, C2; 02: LR, SR A; 96: LR; 91: LR, HR LR**

• **EURAMOS-1: MAP, MAPifn; COSS 96: LR, S1, S2; 91: COSS, COSS/IOR; 90; 89; 86 LR I-IV; 85; 82; 80; 77**

• **EuroNET-PHL-C1 2007-2011 TG1, TG2 + 3 random, seit 2012 TG1-3; EuroNETPHL-LP1; HD 2002 Pilot; HD 95: TG1; 90: TG1; 87; 85**

• **HB 99: I + II; III PR; HCC: I/II; III/IV PR operabel; SD/PD; PR (operabel, SD/PD); 94; 89**

• **HIT-GBM D, C, B, A**

• **HIT-HGG 2007**

• **HIT 2000: HIT2000-BIS4 + RT; MET-HIT2000-BIS4 SD/PD, MET-HIT2000-AB4; PHIT2000-BIS4 + RT;**

E-HIT2000- BIS4 + RT; HIT-MED 99; HIT-SKK 92; HIT 91; 89; 88; HIT-SKK 87

Kraniopharyngeom 2007, 2000; HIT-Endo 99, 96

• **NB 2004: Observation, MR N 6M; 97: SR, HR + DT N 6M; 90: RG2 + 3 A/B + CR, RGS-C 85; 82: II-II, III-LK; 79**

• **NHL-BFM Registry 2012, B-NHL BFM 04, NHL-BFM 95, 90, 86, 83, 81, 79, 77, 76, 75**

• **MAHO 98; 94; 92; 88; 82**

• **MAKEI 96; 89; 86; 83**

• **SIOP 2001/GPOH: I, II-IV ohne HR; 93-01 I-V ohne HR; 89; 82; 80; 79**

Postpubertäres Alter bei Therapie, eine Operation im Becken- oder Hypothalamus- oder Hypophysenbereich oder ein Morbus Hodgkin als Grunderkrankung können zusätzlich das Risiko bei Mädchen und Jungen erhöhen.

Bei einer präpubertären Bestrahlung der Hypophysen-Hypothalamus-Achse der Mädchen ist eine Abweichung des Menarchealters sowohl im Sinne einer Pubertas praecox (zur Behandlung siehe [443]) als auch einer Pubertas tarda (zur Behandlung siehe [444]) beschrieben, wobei die Mehrzahl der untersuchten ehemaligen Patientinnen ein normales Alter bei Menarche nach Chemo- und/ oder Strahlentherapie zeigte [445].

Ein Mangel an Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bzw. an follikelstimulierendem Hormon (FSH) und/ oder luteinisierendem Hormon (LH) kann bei Patientinnen und Patienten mit einer Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit einer Hypophysendosis ≥ 30 Gray auftreten und hier zur Funktionsstörung der Gonaden im Sinne eines hypogonadotropen Hypogonadismus führen [431,446]. Dieser ist, auch nach längerem Bestehen, mit einer Hormonersatztherapie behandelbar. Eine Androgendefizienz wurde auch nach hochdosierten Gaben von Procarbazin und einer testikulären Bestrahlung ≥ 20 Gray beschrieben [447].

Nach einer abdominellen Bestrahlung mit mehr als 14 Gray, die den Uterus mit umfasst, können Schädigungen des Uterus auftreten, welche zu Schwangerschaftskomplikationen wie häufigeren Fehlgeburten, Frühgeburtslichkeit, sehr niedrigem Geburtsgewicht und erhöhter perinataler Sterblichkeit führen können [AMWF 025-030, [429,431,448]].

8.3 Vorgehen

Eine ausführliche, auf das individuelle Risiko abgestimmte Aufklärung und Beratung der betroffenen pädiatrisch-onkologischen Patienten und deren Angehörigen sollte das Risiko für eine Fruchtbarkeitsstörung, sowie die Diagnostik und Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten (inklusive deren Risiken) umfassen, um den betroffenen Familien eine selbstbestimmte Entscheidung bezogen auf die Familienplanung zu ermöglichen. Hierbei sollten jugendliche Patienten eine gemeinsame Entscheidung mit den Eltern treffen. Auch die Möglichkeit, später ein Kind zu adoptieren, sollte im Beratungsgespräch erwähnt werden. Die Familien sollten darauf hingewiesen werden, dass es bei den Nachkommen ehemaliger Patienten nach Chemo- bzw. Strahlentherapie keinen Hinweis auf ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen oder nicht hereditär-bedingten Krebserkrankungen gibt [449-451], um unnötige Sorgen zu vermeiden. Nach Abschluss der onkologischen Therapie ist auf eine regelrechte Pubertäts- und Fruchtbarkeitsentwicklung bei allen kinderonkologischen Patienten auch über die Nachsorge hinaus, zu achten, um individuell weitere erforderliche und gewünschte Diagnostik wie etwa Hormon-

und Spermienanalysen sowie folgende Maßnahmen absprechen und einleiten zu können. So sollten jährlich Anamnese und Tanner-Stadien erhoben, sowie bei entsprechendem Risiko und Wunsch der Betroffenen Hormon- und Spermienanalysen ab dem 14. Lebensjahr [442,452] durchgeführt werden. Bei Mädchen ist hierbei das Auftreten einer transienten Amenorrhö auch über 1 Jahr hinausgehend nach Chemo- und Strahlentherapie möglich [453].

8.4 Besonderheiten der Fertilitätsprotektion bei Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung

Neben etablierten fertilitätsprotektiven Maßnahmen vor und nach Therapie, insbesondere für postpubertäre Jungen und Mädchen, stehen auch experimentelle Maßnahmen, insbesondere bei präpubertären Kindern, zur Verfügung [452]. Folgend aufgelistet sind zu beachtende Hinweise zur Anwendung fertilitätsprotektiver Maßnahmen vor Therapie:

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E92 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die Wirksamkeit einer medikamentösen Protektion (z.B. GnRH-Agonisten) im Jugendalter ist bislang noch fraglich. Vor der Pubertät soll eine GnRH-Agonisten Behandlung nicht stattfinden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E93 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die Ovariopexie soll in Abhängigkeit von der zu erwartenden Strahlendosis am Ovar in der Tumorkonferenz besprochen werden. Die Empfehlung soll mit der Patientin und der Familie besprochen werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E94 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Postpubertär kann nach Stimulationsbehandlung eine Kryokonservierung von Oozyten erfolgen. Dies soll vor Therapiebeginn stattfinden, wenn dieser um 2 Wochen verschoben werden kann. | |

Konsensbasierte Empfehlung 8.E95

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Indikation zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei prä- und peripubertären Mädchen ist derzeit unklar. Sie erfordert eine individuelle Abwägung von der Art der Therapie und der gonadotoxischen Dosis.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E96

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Kryokonservierung von Spermien nach der Pubertät (Ejakulation, Elektrostimulation, Hodenbiopsie mit testikulärer Spermienextraktion [TESE]) sowie die Kryokonservierung von Hodengewebe als Fertilitätsreserve für spätere Maßnahmen der assistierten Reproduktion sind möglich. Der Patient und die Familie sollen über diese Optionen aufgeklärt werden.

Konsensbasiertes Statement 8.S48

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von immatorem Hodengewebe vor der Pubertät, welches mittels Biopsie entnommen wird, ist noch ein experimenteller Ansatz. Die erforderliche, anschließende Spermienreifung aus den spermatogonialen Stammzellen ist beim Menschen aktuell noch nicht möglich. Bei Transplantation des kryokonservierten Gewebes besteht die Gefahr der Transplantation von malignen Zellen.

9 Psychologische und ethische Aspekte des Fertilitätserhalts

H. Kantenich, P.Thorn, T. Wischmann

Nach der Feststellung einer Krebserkrankung oder einer anderen schwerwiegenden Erkrankung steht zunächst die Auseinandersetzung mit der Diagnose im Vordergrund. Krebs ist eine lebensbedrohende Erkrankung und bedeutet daher psychisch auch die Auseinandersetzung mit langem Leiden und mit dem Tod [454]. Die naheliegenden Fragen: „Warum trifft es mich?“ „Warum jetzt?“ sind Teil dieser Krise.

Damit zusammenhängend (aber auch unabhängig davon) bedeutet dies bei den betroffenen Frauen, Männern, Jungen oder Mädchen die Auseinandersetzung mit einer möglichen Fruchtbarkeitsstörung. Dieses kann zu Unsicherheit, Gefühlen der Bedrohung und Leere sowie des Verlustes (auch der Möglichkeit, Kinder zu zeugen) führen. Die Frage einer möglichen endgültigen Kinderlosigkeit steht im Raum.

Hieraus ergeben sich folgende Probleme:

- Wie beeinflusst die Bedrohung der Fertilität die Krebspatientinnen und Patienten?
- Welche Haltungen bestehen bei Patientinnen/Patienten und bei medizinischen Therapeuten zur Fertilitätsprotektion?
- Welche Implikationen zur Beratung ergeben sich daraus?

9.1 Bedeutung der Erkrankung für die Fertilität

Etwa 25-60% der Patientinnen und der Patienten haben in dieser Situation Bedenken bezüglich ihrer zukünftigen Fruchtbarkeit [455].

Beeinflussende Faktoren sind Wissen bzw. Wissensdefizite über das Risiko einer Infertilität. Besonders stark werden die Bedenken von Patientinnen geäußert, die noch keine Kinder haben. Die Krebserkrankung selbst beeinflusst die vorhandene Haltung zum Leben mit Kindern bei der Mehrheit der Patientinnen allerdings nicht [455].

Die Erhaltung der Fertilität ist ein wesentlicher Gesichtspunkt bei Krebspatientinnen. Die Bedenken beziehen sich auf die Verschlechterung der Fertilität durch die Krebserkrankung selbst und durch die Behandlung. Bei aktuell

nicht vorhandenem Kinderwunsch sollte allerdings auch nach der Behandlung verhütet werden, da die Fertilität nicht zwangsläufig beeinträchtigt sein wird [456].

9.2 Haltungen zur Fertilitäts-Präservaion

Während die Krebserkrankung lebensbedrohend sein kann und die Auseinandersetzung mit dem Tod beinhaltet, kann die Erhaltung der Fertilität assoziiert sein mit der Hoffnung auf neues Leben, Stolz, Stärke und einer optimistischen Haltung im Leben [457]. Eine (potenzielle) krebstherapiebedingte Infertilität kann entsprechend als zusätzliche existenzielle Begrenzung und Herausforderung wahrgenommen werden, mit den damit einhergehenden intensiven Emotionen einer doppelten Bedrohung.

Ärztliche und psychosoziale Betreuerinnen und Betreuer, aber auch Patientinnen/Patienten und deren Eltern erachten den Erhalt der Fertilität als eine wichtige Option, insbesondere bei jungen Krebspatientinnen und -patienten [458]. Für die Patientinnen und Patienten ist die Frage des Fertilitätserhalts abhängig von ihrer Lebenssituation (z.B. Partnerschaft, Beruf, Alter) zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose. Alle scheinen ein bestimmtes Wissen und Informationen zu haben, welche aber oft defizitär sind. Auch professionelle Berater sind oft nicht optimal informiert. Als Resultat der bisherigen Studien kann man festhalten, dass die Unterstützung durch Eltern und Professionelle wesentlich ist [455].

9.3 Erfahrungen mit der Beratung

Es liegen wenige Studien darüber vor, wie häufig Patientinnen im Rahmen von Krebserkrankungen eine Beratung zur Fertilitätsprotektion wünschen. Etwa 34-72% nehmen Beratungen zu Maßnahmen der Fertilitätsprotektion in Anspruch.

Welche Konsequenzen aus der Beratung gezogen werden, ist ebenfalls unklar. Dies scheint abhängig zu sein von den Variablen: Kinderwunschplanung zum Zeitpunkt der Diagnose, vorhandene Kinder bei der Diagnose und Wunsch nach mehr Information.

Schlussfolgernd ist die Beratungssituation generell noch als ungenügend einzuschätzen. Die Bereitstellung der Information durch Professionelle (Ärztinnen/Ärzte und Beraterinnen/Berater) scheint noch sehr selektiv zu sein [257].

Erschwerend ist, dass die vorhandene Zeit zwischen Feststellung der Diagnose und Start der Behandlung meist kurz ist und daher ein zeitlicher Druck vorhanden ist, schnell eine Entscheidung zu treffen [459]. Der Entscheidungskonflikt zwischen möglichst schneller Einleitung der Behandlung für eine bessere Überlebenschance

versus vorgeschalteter Maßnahmen der Fertilitätsprotektion im Sinne der Familienplanungssicherheit erscheint dabei zentral für die Beratung [460]. Die allgemeinen Gesichtspunkte einer patientenorientierten Gesprächsführung sollen bedacht werden [461,462].

Auf Grundlage einer bio-psychozialen Anamnese sollten im Einzelnen behandelt und beraten werden [33,455,463-465]:

- medizinische Anamnese
- Lebenssituation: Alter, Beruf, Familie, Lebenszufriedenheit, psychische Vulnerabilität
- Bedrohung der Gesundheit durch die Krebserkrankung.
- Sexualität und deren Einschränkung durch die Krebserkrankung
- mögliche Schwangerschaft und Kinderwunsch im Gefüge der Partnerschaft oder ohne Partner/in
- zukünftige Lebenssituation ohne Fertilitätsprotektion
- Risiken und realistische Chancen einer Fertilitätsprotektion
- Verschiebung einer Chemotherapie/Radio-/Hormontherapie durch Fertilitätsprotektion
- Dauer der Maßnahme der Kryokonservierung
- Kosten der Kryokonservierung

Desweiteren kann bei Nachfrage bzw. im Verlauf auf folgende Punkte eingegangen werden:

- Beratung über Verbleib/Auftauen des kryokonservierten Materials bei eigenem Tod
- Beratung über Familienentwicklung nach Kindsgeburt bei eigenem Tod infolge der Grunderkrankung
- Auftauen und Verbleib des Materials bei Tod eines Kindes

Primäre Ziele der psychosozialen Beratung bei Fertilitätsprotektion sollten im Einzelnen sein [466]:

- Verstehen des Patienten/der Patientin und seiner/ihrer emotionalen Bedürfnisse
- Klärung von Anliegen und Fragestellungen des Patienten/der Patientin, des Partners/der Partnerin und der Familie

- Hilfestellung in der Entscheidungsfindung
- Angebot emotionaler Unterstützung (z. B. im Umgang mit dem medizinischen Team, mit Hoffnung und Befürchtungen bezüglich der Überlebenschancen, möglicher Schuld- und Trauergefühle bezüglich Abschieds zukünftiger biologischer Elternschaft).

Geschlechtsspezifische Coping-Strategien im Umgang mit Krebserkrankung und Fertilitätsprotektion sind in der Beratung gezielt zu berücksichtigen [466].

Bei adoleszenten Patienten bzw. Patientinnen sollten Beratungsgespräche sowohl mit ihnen alleine als auch zusammen mit den Eltern geführt werden [456]. Die Art der Informationsaufbereitung beeinflusst das Entscheidungsverhalten der Patientinnen [7] und Patienten [235] maßgeblich.

Diese Beratung erfolgt im Rahmen eines ärztlichen Gesprächs nach der psychosomatischen Grundversorgung. Die zusätzliche Bereitstellung von schriftlichem Informationsmaterial vor und nach der Beratung wird als sehr hilfreich wahrgenommen, ebenso die Möglichkeit weiterer Beratungsgespräche zum Fertilitätserhalt [467]. Das Angebot einer behandlungsunabhängigen und psychologischen oder psychosozialen Beratung erscheint sinnvoll.

Schlussfolgernd sollte die individuelle psychosoziale und familiäre Situation der Patientinnen und Patienten bedacht werden in der Beratungssituation, die Beratung zeitnah, klar, transparent, ergebnisoffen und möglichst präzise zu allen Aspekten der Fertilitätsprotektion erfolgen. Zugleich sollen die emotionalen Bedürfnisse der Patienten angesprochen werden [289]. In der Beratung sollten weiterhin die kulturspezifischen, religiösen und ethischen Aspekte bei den jeweiligen zu beratenden Personen besonders beachtet werden.

9.4 Ethische Aspekte

Die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion eröffnet einerseits im Sinne der reproduktiven Autonomie die Chance, trotz schwerwiegender und die Fruchtbarkeit beeinträchtigender Erkrankung und Behandlung nach Heilung den Kinderwunsch umzusetzen. Andererseits erfordern Maßnahmen der Fruchtbarkeitserhaltung einen umfassenden informed consent der Patienten. Medizinische und psychosoziale Fachkräfte haben die Aufgabe, nach Diagnose einer lebensbedrohlichen Erkrankung über medizinische Maßnahmen aufzuklären, die für die akute medizinische Situation sekundär sind. Für viele Patienten sind sie jedoch für ihre langfristige Lebensplanung von zentraler Bedeutung. Aus ethischer Sicht gilt es, diese emotionale Verfassung zu berücksichtigen, über die Möglichkeiten, deren Chancen und Risiken umfassend und auf dem neusten wissenschaftlichen Stand aufzuklären. Hierzu gehört auch die Information, dass nach jetzigem Kenntnisstand

keine Maßnahme der Fertilitätsprotektion eine Schwangerschaft oder Lebendgeburt garantieren kann. Die spätere Verwendung kryokonservierten Materials erfordert zudem reproduktionsmedizinische oder operative Maßnahmen, die ihrerseits mit Risiken einhergehen. Nach Entfernung der Ovarien ohne vorherige Kryokonservierung von Ovargewebe oder Eizellen oder bei einer Hysterektomie nach Uteruskrebs kann nur eine Eizellspende bzw. Leihmutterschaft dazu führen, dass zumindest der Partner genetischer Elternteil wird. Beide Verfahren sind in Deutschland jedoch nicht zugelassen.

Üblicherweise werden in der Bioethik die folgenden vier Prinzipien berücksichtigt [468]:

- a) Selbstbestimmung bzw. Patientenautonomie,
- b) Schadensvermeidung,
- c) Fürsorge,
- d) Gerechtigkeit bzw. Fairness.

Für die Fertilitätserhaltung bei Krebserkrankung bedeutet das erste Prinzip, dass Patientinnen und Patienten einerseits das Recht auf reproduktive Selbstbestimmung haben, und damit auch das Recht, fertilitätserhaltende Maßnahmen in Anspruch zu nehmen. Andererseits kann es auch bedeuten, dass diese Patientinnen und Patienten primär die sofortige Therapie ihrer Grunderkrankung in den Vordergrund stellen möchten und auf eine zukünftige Realisierung ihres Kinderwunsches gegebenenfalls verzichten. Schadensvermeidend könnte in Bezug auf das gewünschte Kind dann zum Beispiel bedeuten, dass ein Arzt möglicherweise dem Wunsch des Patienten nach einer reproduktionsmedizinischen Behandlung nicht nachkommen möchte, da die prognostische Einschätzung bezüglich der Grunderkrankung (z. B. metastasiertem Mammakarzinom) zeitlich keine ausreichend lange Versorgung des Kindes durch den erkrankten Elternteil erwarten lässt (siehe auch Bockenheimer-Lucius et al. 2008 [469]). Das ethische Prinzip der Fürsorge könnte zu Konflikten führen, wenn bspw. eine an einem hormonsensitiven Tumor erkrankte Frau in Kinderwunschbehandlung hormonell stimuliert werden würde, obwohl dieses die Erkrankung voraussichtlich verschlimmern würde. Gerechtigkeit und Fairness bezüglich fertilitätserhaltender Maßnahmen bei Krebserkrankung bedeutet, dass sich nicht nur finanziell gut gestellte Menschen oder Menschen mit spezifischen Informationsmöglichkeiten diese Optionen wahrnehmen können sollten, aber auch, ob diese Maßnahmen von der Solidargemeinschaft der Versicherten getragen werden sollten.

9.5 Forschungsdefizite

Wie Richter et al. [470] beschreiben, können nur sehr wenig Aussagen über die psychosoziale Situation von Krebspatienten mit Kinderwunsch getroffen werden. Es fehlen in Deutschland vor allem Studien zum Langzeitverlauf, welche die Inanspruchnahme einer fertilitätserhaltenden Maßnahme bis hin zu einer (nicht) erfolgreichen Schwangerschaft verfolgen. Somit ist die Datenlage zu den psychischen Auswirkungen fertilitätserhaltender Maßnahmen sehr limitiert. Nach Richter et al. [470] wären weiterhin Gruppenvergleiche interessant hinsichtlich der psychosozialen Belastung zwischen Patienten, welche nach einer Krebsbehandlung fertil geblieben bzw. infertil geworden sind und zwischen den Patienten, welche sich fertilitätserhaltenden Maßnahmen unterzogen bzw. nicht unterzogen haben. Dazu wäre auch ein Vergleich zur psychosozialen Situation ungewollt kinderloser Menschen ohne Krebserkrankung sinnvoll. Es bestehen außerdem erhebliche Forschungsdefizite, was die psychosoziale Kindes- und Familienentwicklung nach fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei der Krebserkrankung eines Elternteils betrifft (z. B. auch Verzicht auf ein Geschwisterkind). Schließlich ist kaum etwas bekannt über die Situation derjenigen Patienten nach Krebserkrankung, die trotz fertilitätserhaltender Maßnahmen mittels reproduktionsmedizinischer Therapie nicht zu einem Kind gekommen sind. Bezüglich der ärztlichen und psychosozialen Gesprächsführung zur Fertilitätserhaltung bei Krebserkrankung sollten die einzelnen Elemente der partizipativen Entscheidungsfindung noch spezifischer identifiziert werden, welche von den Patienten als hilfreich bzw. als weniger hilfreich erlebt werden [455].

| Konsensbasiertes Statement 9.S49 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| <p>Allen von einer Krebserkrankung betroffenen Patientinnen/Patienten im reproduktiven Alter, Kindern sowie deren Eltern sollte möglichst frühzeitig eine Beratung zur Fertilitätsprotektion auf bio-psychosozialer Grundlage angeboten werden. Informationen zu den Möglichkeiten und den Grenzen der Fertilitätsprotektion sollte den betroffenen Patientinnen und Patienten mündlich und schriftlich (z. B. „Die blauen Ratgeber“) niedrigschwellig zur Verfügung gestellt werden, um eine Entscheidungsfindung im Sinne einer „informed consent“ zu ermöglichen.</p> | |

Konsensbasiertes Statement 9.S50

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

In der ergebnisoffenen Beratung sollen die verschiedenen Optionen und Perspektiven gleichwertig thematisiert werden: Onkologische Therapie ohne Fertilitätsprotektion, onkologische Therapie nach fertilitätserhaltenden Maßnahmen, sowie Schwangerschaft, Kindsgeburt und Familiengründung auf dem Hintergrund unterschiedlicher Heilungs- bzw. Krankheitsverläufe.

V. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| <i>Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission</i> | <i>20</i> |
| <i>Abbildung 2: Flussdiagramm zum allgemeinen Vorgehen bei Fertilitätserhaltung vor einer gonadotoxischen Therapie bei postmenarchalen Mädchen und Frauen.....</i> | <i>67</i> |
| <i>Abbildung 3: Fertilitätsprotektive Maßnahmen für Frauen in Abhängigkeit von der onkologischen Therapie und dem verfügbaren Zeitfenster (modifiziert nach [90]).....</i> | <i>68</i> |

VI. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor/in:..... | 13 |
| Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe..... | 13 |
| Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe..... | 15 |
| Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:..... | 15 |
| Tabelle 5: Weitere nicht beteiligte Fachgesellschaften..... | 19 |
| Tabelle 6: Verwendete Abkürzungen..... | 25 |
| Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)..... | 34 |
| Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung..... | 35 |
| Tabelle 9: Ovarotoxische Wirkung verschiedener Chemotherapeutika (modifiziert nach [21,22])..... | 47 |
| Tabelle 10: Radiotoxizität und Ovarialinsuffizienz (modifiziert nach [28])..... | 50 |
| Tabelle 11: Zytostatika, die permanent oder passager eine Azoospermie oder Reduktion der Spermienzahlen verursachen (modifiziert nach [76,77])..... | 63 |
| Tabelle 12: Darstellung der relevanten Studienergebnisse über GnRH-Agonisten von 2011 bis 01/2016..... | 88 |
| Tabelle 13: Vergleich von Slow Freezing und Vitrifikation..... | 92 |
| Tabelle 14: Anzahl gewonnener Oozyten vor einer zytotoxischen Therapie im Netzwerk FertiPROTEKT 2007-2013 [150]..... | 93 |
| Tabelle 15: Outcome unbefruchteter Oozyten nach Slow freezing oder Vitrifikation (modifiziert nach [166] und [167])..... | 95 |
| Tabelle 16: Überlebensrate und Entwicklung von Embryonen nach Slow freezing oder Vitrifikation (offen/geschlossen). *p < 0,001, **p = Signifikant (Mod. nach [171])...... | 98 |
| Tabelle 17: Schwangerschaftsoutcome von Blastozysten nach Slow freezing oder Vitrifikation. *p = Signifikant (Mod. nach [172] und [166])...... | 98 |
| Tabelle 18: Risiko einer ovariellen Metastasierung bei verschiedenen Tumorarten (modifiziert nach Dolmans et al. [199] und Bastings et al. [196])..... | 105 |
| Tabelle 19: Retrospektive Studien zu Methoden der Kryokonservierung bei Frauen mit Mammakarzinom..... | 124 |
| Tabelle 20: Untersuchung von Tumorzellen im Ovargewebe beim Mammakarzinom..... | 126 |
| Tabelle 21: Retrospektive Studien zum Einfluss der Chemotherapie bei Sarkomen auf die spätere Fertilität..... | 133 |
| Tabelle 22: Retrospektive Studien zum Einfluss der Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom auf die spätere Fertilität..... | 138 |
| Tabelle 23: Effekte verschiedener Zytostatika bei hämatologischen Neoplasien auf die männliche Fertilität (modifiziert nach [416])..... | 159 |
| Tabelle 24: Hohes Risiko für eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit im Kindes- und Jugendalter .. | 163 |
| Tabelle 25: Therapieoptimierungsstudien (Protokollen und Studienarme) in denen Chemotherapeutika mit einem mittleren Risiko für eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit im Kindes- und Jugendalter enthält..... | 164 |
| Tabelle 26: Therapieoptimierungsstudien (Protokollen und Studienarme) in denen Chemotherapeutika mit einem geringen Risiko für eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit im Kindes- und Jugendalter enthält..... | 165 |
| Tabelle 27: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte..... | 222 |

VII. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.. Krebs in Deutschland 2011/2012. Zentrum für Krebsregisterdaten. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin 2015. 10. Ausgabe. http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf. (Abgerufen 12/2016)
2. Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.. Kapitel 4 Krebs bei Kindern. Krebs in Deutschland 2011/2012. Zentrum für Krebsregisterdaten. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin 2015. 10. Ausgabe. https://www.gbe-bund.de/pdf/krebs_kinder_2010.pdf. (Abgerufen 12/2016)
3. Tumorregister München am Tumorzentrum München. Tumorspezifische Auswertungen: Matrix. Inzidenztabelle 2012. http://www.tumorregister-muenchen.de/epi/r27_162m2012.pdf (Abgerufen 12/2016).
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015; 136: E359-386
5. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999; 86: 697-709
6. Li A, Pasternak M, Duke C. The effect of practitioner education on fertility preservation awareness, perception and clinical practice. *Obstetrics and Gynecology* 2015; 125: 8-9
7. Baysal O, Bastings L, Beerendonk CC, Postma SA, IntHout J, Verhaak CM, Braat DD, Nelen WL. Decision-making in female fertility preservation is balancing the expected burden of fertility preservation treatment and the wish to conceive. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30: 1625-1634
8. Geue K, Richter D, Leuteritz K, Schröder C, Tavlaridou I, Beutel ME, Brähler E, Stöbel-Richter Y. Familienplanung junger onkologischer Patienten. *Psychotherapeut* 2011; 56: 371-378
9. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R et al.. *Duale Reihe: Physiologie*. Thieme; Auflage 1 (18. November 2009) ISBN-10: 3131384115
10. Stevens A, Lowe JS. *Histologie*. Tiedemann (Hrsg.) VCH, 1992; ISBN 3527155112, 9783527155118
11. Schlatt S, Kliesch S. Fertilitätsprotektion bei Männern. *Gynäkologische Endokrinologie* 2012; 10: 91-97

12. Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. Physiologie der Hodenfunktion. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.) Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer Verlag, Heidelberg; 2000:27-67
13. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2005; 022: 64-68
14. Marcello MF, Nuciforo G, Romeo R, Di Dino G, Russo I, Russo A, Palumbo G, Schiliro G. Structural and ultrastructural study of the ovary in childhood leukemia after successful treatment. Cancer 1990; 66: 2099-2104
15. Meiorow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, Raanani H, Levron J, Fridman E. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. Human reproduction (Oxford, England) 2007; 22: 1626-1633
16. Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006; 24: 925-928
17. Bar-Joseph H, Stemmer SM, Tsarfaty I, Shalgi R, Ben-Aharon I. Chemotherapy-induced vascular toxicity--real-time in vivo imaging of vessel impairment. Journal of Visualized Experiments 2015, DOI: 10.3791/51650: e51650
18. Devine PJ, Perreault SD, Luderer U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. Biology of Reproduction 2012; 86: 27
19. Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? Reproduction 2012; 144: 153-163
20. Perez GI, Tao XJ, Tilly JL. Fragmentation and death (a.k.a. apoptosis) of ovulated oocytes. Molecular Human Reproduction 1999; 5: 414-420
21. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Jr., Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC medicine 2016; 14: 1
22. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006; 24: 2917-2931
23. Balcerek M, Behringer K, Borgmann-Staudt A, Bürkle C, Fehm T, Fey M, Germeyer A, Goeckenjan M, Henes J, Henes M, Kliesch S, Korell M, Liebenthron J, Nawroth F, Sager P, Schüring A, von Wolff M, Wimberger P. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-

onkologischen Erkrankungen. 1. Auflage <http://fertiprotekt.com/fachbuch> Stand 08/2017

24. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, Singletary SE, Paskett ED, Petrek JA, Naftalis E, Naughton MJ. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010; 116: 3102-3111

25. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, Wessels C, Wiehlputz M, Rosenbrock J, Halbsguth T, Reiners KS, Schober T, Renno JH, von Wolff M, van der Ven K, Kuehr M, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 231-239

26. 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 transplantation* 2012; 47: 271-276

27. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Human reproduction (Oxford, England)* 2003; 18: 117-121

28. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *International Journal of Radiation Oncology* 2005; 62: 738-744

29. Sudour H, Chastagner P, Claude L, Desandes E, Klein M, Carrie C, Bernier V. Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* 2010; 76: 867-873

30. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *BioMed Research International* 2014; 2014: 482968

31. Rodriguez-Wallberg KA, Karlstrom PO, Rezapour M, Castellanos E, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikhi M, Ouvrier B, Bozoky B, Olofsson JI, Lundqvist M, Hovatta O. Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2015; 94: 324-328

32. Pfitzer C, Chen CM, Wessel T, Keil T, Sorgel A, Langer T, Steinmann D, Borgmann-Staudt A. Dynamics of fertility impairment in childhood brain tumour survivors. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2014; 140: 1759-1767

33. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of*

- clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013; 31: 2500-2510
34. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125085s225lbl.pdf, September 2011
35. Lodish MB. Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: 1333-1342
36. Zamah AM, Mauro MJ, Druker BJ, Oktay K, Egorin MJ, Cedars MI, Rosen MP. Will imatinib compromise reproductive capacity? *Oncologist* 2011; 16: 1422-1427
37. Schultheis B, Nijmeijer BA, Yin H, Gosden RG, Melo JV. Imatinib mesylate at therapeutic doses has no impact on folliculogenesis or spermatogenesis in a leukaemic mouse model. *Leukemia Research* 2012; 36: 271-274
38. Morgan S, Lopes F, Gourley C, Anderson RA, Spears N. Cisplatin and doxorubicin induce distinct mechanisms of ovarian follicle loss; imatinib provides selective protection only against cisplatin. *PLoS One* 2013; 8: e70117
39. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2009; 22: 455-474
40. Chuah C. Imatinib does not impair gonadal function. *Leukemia Research* 2012; 36: 262-263
41. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Muller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrutia G, Valentini M, Wang Y, Peto R. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2013; 381: 805-816
42. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 2431-2442
43. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ. -Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26: 1533-1546
44. Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, Wolmark N, Ganz PA. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-

and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. Breast cancer research and treatment 2009; 113: 315-320

45. Ganz PA, Land SR, Geyer CE, Jr., Cecchini RS, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, Atkins JN, Polikoff JA, Vogel VG, Erban JK, Livingston RB, Perez EA, Mamounas EP, Wolmark N, Swain SM. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011; 29: 1110-1116

46. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. Cancer 2005; 104: 1575-1579

47. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006; 24: 5769-5779

48. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, Ginsburg E. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. Fertility and Sterility 2010; 94: 638-644

49. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, Sukumvanich P. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006; 24: 1045-1051

50. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 1999; 17: 2365-2370

51. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. Cancer 2010; 116: 791-798

52. Manni A, Pearson OH. Antiestrogen-induced remissions in premenopausal women with stage IV breast cancer: effects on ovarian function. Cancer treatment reports 1980; 64: 779-785

53. Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S, Thompson M, Tormey DC. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long-term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. Journal of the National Cancer Institute 1991; 83: 1488-1491

54. Delrio G, De Placido S, Pagliarulo C, d'Istria M, Fasano S, Marinelli A, Citarella F, De Sio L, Contegiacomo A, Iaffaioli RV, et al. Hypothalamic-pituitary-

ovarian axis in women with operable breast cancer treated with adjuvant CMF and tamoxifen. *Tumori Journal* 1986; 72: 53-61

55. Ravdin PM, Fritz NF, Tormey DC, Jordan VC. Endocrine status of premenopausal node-positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen. *Cancer research* 1988; 48: 1026-1029

56. Groom GV, Griffiths K. Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *The Journal of endocrinology* 1976; 70: 421-428

57. Akduman AT, Ozerkan K, Zik B, Peker S, Avci B, Ata B. Effect of tamoxifen on ovarian reserve: A randomized controlled assessor-blind trial in a mouse model. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2014; 15: 228-232

58. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Jr., Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC medicine* 2016; 14: 1

59. Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, Jeruss JS. Impact of Fertility Concerns on Tamoxifen Initiation and Persistence. *Journal of the National Cancer Institute* 2015; 107

60. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delalogue S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 3355-3377

61. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 902-911

62. Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, Gelber R, Goldhirsch A. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast cancer research and treatment* 2011; 129: 309-317

63. Gradishar WJ, Hellmund R. A rationale for the reinitiation of adjuvant tamoxifen therapy in women receiving fewer than 5 years of therapy. *Clinical Breast Cancer* 2002; 2: 282-286

64. Delozier T, Switsers O, Genot JY, Ollivier JM, Hery M, Namer M, Fresney M, Kerbrat P, Veyret C, de Lafontan B, Janvier M, Mace-Lesech J. Delayed adjuvant tamoxifen: ten-year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2000; 11: 515-519

65. Love RR, Olsen MR, Havighurst TC. Delayed adjuvant tamoxifen in postmenopausal women with axillary node-negative breast cancer: mortality over 10 years. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 1167-1168
66. van Casteren NJ, Boellaard WP, Romijn JC, Dohle GR. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. *International Journal of Andrology* 2010; 33: 73-79
67. Suzuki K, Shin T, Shimomura Y, Iwahata T, Okada H. Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30: 2853-2858
68. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saias-Magnan J, Melin MC, Berthaut I, Barthelemy C, Daudin M, Szerman E, Bresson JL, Brugnon F, Bujan L. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *Journal of andrology* 2012; 33: 1394-1401
69. Williams Dht, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *The Journal of Urology* 2009; 181: 736-740
70. van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, Allgeier A, Meulemans B, Lugtenburg PJ, Aleman BM, Noordijk EM, Ferme C, Thomas J, Stamatoullas A, Fruchart C, Eghbali H, Brice P, Smit WG, Sebban C, Doorduyn JK, Roesink JM, Gaillard I, Coiffier B, Lybeert ML, Casasnovas O, Andre M, Raemaekers JM, Henry-Amar M, Kluin-Nelemans JC. Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2014; 29: 525-533
71. Kliesch S, Kamischke A, Nieschlag E. Kryokonservierung menschlicher Spermien zur Zeugungsreserve. In: Nieschlag E, Behre HM, Hrsg. *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000:407-416
72. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krege S, Lossin P, Weissbach L. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *The Journal of Urology* 2003; 169: 1710-1714
73. Steiner H, Zangerl F, Stohr B, Granig T, Ho H, Bartsch G, Peschel R. Results of bilateral nerve sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *The Journal of Urology* 2008; 180: 1348-1352; discussion 1352-1343
74. Pettus JA, Carver BS, Masterson T, Stasi J, Sheinfeld J. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing postchemotherapy retroperitoneal

lymph node dissection for metastatic testicular cancer. *Urology* 2009; 73: 328-331; discussion 331-322

75. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *British journal of cancer* 1999; 80: 801-807

76. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertility and Sterility* 2013; 100: 1180-1186

77. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 25: 287-302

78. Silber SJ. The use of epididymal sperm for the treatment of male infertility. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology* 1997; 11: 739-752

79. Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, Fuller LM, Rodriguez MA, McLaughlin P, Romaguera JE, Cabanillas FF, Ha CS, Lipshultz LI, Hagemester FB. Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine, and prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997; 15: 3488-3495

80. Choy JT, Brannigan RE. The determination of reproductive safety in men during and after cancer treatment. *Fertility and Sterility* 2013; 100: 1187-1191

81. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29: 1607-1611

82. Byrne PA. Health care decisions. *The Linacre quarterly* 1998; 65: 52-58

83. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2009; 22: 455-474

84. Seshadri T, Seymour JF, McArthur GA. Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome. *The New England journal of medicine* 2004; 351: 2134-2135

85. Breccia M, Cannella L, Montefusco E, Frustaci A, Pacilli M, Alimena G. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: report of five cases. *Leukemia Research* 2008; 32: 519-520

86. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Beran M, Rios MB, Koller C, Giles F, Keating M, Talpaz M, Cortes J. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24: 1204-1208

87. Shash E, Bassi S, Cocorocchio E, Colpi GM, Cinieri S, Peccatori FA. Fatherhood during imatinib. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 2011; 50: 734-735
88. Mariani S, Basciani S, Fabbri A, Agati L, Ulisse S, Lubrano C, Spera G, Gnassi L. Severe oligozoospermia in a young man with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib started before puberty. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 1120.e1115-1127
89. Mariani S, Giona F, Basciani S, Brama M, Gnassi L. Low bone density and decreased inhibin-B/FSH ratio in a boy treated with imatinib during puberty. *Lancet* (London, England) 2008; 372: 111-112
90. Wolff Mv, Dian D. Fertilitätsprotektion bei Malignomen und gonadotoxischen Therapien. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012; 109: 220-226
91. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Penalver M, Sevin BU, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. Part V. The impact of physician's specialty on patients' survival. *Cancer* 1993; 72: 3663-3670
92. Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk)) as main objectives. *European journal of cancer & clinical oncology* 1989; 25: 711-720
93. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, Kommos F, Schmalfeldt B, Hilpert F, Fehm T, Burges A, Meier W, Hillemanns P, Hanker L, Hasenburg A, Strauss H-G, Hellriegel M, Wimberger P, Keyver-Paik M-D, Baumann K, Canzler U, Wollschlaeger K, Forner D, Pfisterer J, Schröder W, Münstedt K, Richter B, Kommos S, Hauptmann S. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 1905-1914
94. Elit LM, Bondy SJ, Paszat LP, Holowaty EJ, Thomas GM, Stukel TA, Levine MN. Surgical outcomes in women with ovarian cancer. *Canadian Journal of Surgery* 2008; 51: 346-354
95. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, Chi DS, Bristow RE, Cliby WA. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecologic Oncology*; 120: 23-28
96. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011, DOI: 10.1002/14651858.CD007565.pub2: CD007565
97. Ang C, Chan KKL, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011, DOI: 10.1002/14651858.CD007697.pub2: CD007697-CD007697

98. Bashir S, Gerardi MA, Giuntoli RL, II, Montes TPD, Bristow RE. Surgical technique of diaphragm full-thickness resection and trans-diaphragmatic decompression of pneumothorax during cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*; 119: 255-258
99. Sehouli J, Savvatis K, Braicu E-I, Schmidt S-C, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary Versus Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Results From a Systematic Single-Center Analysis. *International Journal of Gynecological Cancer* 2010; 20: 1331-1340
100. Gershenson DM. Fertility-Sparing Surgery for Malignancies in Women. *JNCI Monographs* 2005; 2005: 43-47
101. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, Tamimi H, Morris RT, Munkarah AR. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *British journal of cancer* 2011; 105: 493-497
102. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Cote ML, Ali-fehmi R, Malone JM, Jr., Morris RT. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology* 2008; 110: 125-132
103. Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, Weetman R, Cullen J, Rogers P, Vinocur C, Stolar C, Rescorla F, Hawkins E, Heifetz S, Rao PV, Krailo M, Castleberry RP. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17: 2137-2143
104. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, Davis M, Giller R, Lauer S, Olson T. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *Journal of Pediatric Surgery*; 39: 424-429
105. Gershenson DM, del Junco G, Silva EG, Copeland LJ, Wharton JT, Rutledge FN. Immature teratoma of the ovary. *Obstetrics and Gynecology* 1986; 68: 624-629
106. Gershenson DM. Management of Ovarian Germ Cell Tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 2938-2943
107. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treatment Reviews*; 34: 427-441
108. Gübel U, Haas RJ, Calaminus G, Bamberg M, Bökkerink EBM, Engert J, Gadner H, Jürgens H, Spaar HJ, Weißach L, Harms D. Treatment of germ cell tumors in children: Results of European trials for testicular and non-testicular primary sites. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1990; 10: 89-98

109. Reuter K, Raugust S, Marschner N, Härter M. Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer. *European Journal of Cancer Care* 2007; 16: 222-230
110. Robert Koch Institut ZfK. Gebärmutterhalskrebs. http://www.krebsdatende.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/geb_aermutterhalskrebs_nodehtml 2015; Zugriff: 15.12.2015
111. Seifert U, Klug SJ. [Early detection of cervical cancer in Germany : Evidence and implementation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014, 294-301.
112. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Leitlinienreport, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
113. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *The Lancet Oncology* 2011; 12: 192-200
114. Robova H, Rob L, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery? *Current Oncology Reports* 2015; 17: 446
115. Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, Requena A, Garcia-Velasco JA. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Human reproduction update* 2016, DOI: 10.1093/humupd/dmv066
116. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *Journal of ovarian research* 2014; 7: 69
117. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 207: 266.e261-266.e212
118. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecologic Oncology*; 125: 477-482
119. Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecologic Oncology*; 125: 263-270

120. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*; 101: 785-794.e783
121. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, Soper JT, Given FT. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17: 1736-1744
122. Mc CM, Keaty EC, Thompson JD. Conservation of ovarian tissue in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1958; 75: 590-600; discussion 600-595
123. Bese NS, Iribas A, Dirican A, Oksuz D, Atkovar G, Ober A. Ovarian ablation by radiation therapy: is it still an option for the ablation of ovarian function in endocrine responsive premenopausal breast cancer patients? *Breast* 2009; 18: 304-308
124. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *The Lancet Oncology* 2013; 14: e601-608
125. Shou H, Chen Y, Chen Z, Zhu T, Ni J. Laparoscopic ovarian transposition in young women with cervical squamous cell carcinoma treated by primary pelvic irradiation. *European journal of gynaecological oncology* 2015; 36: 25-29
126. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2015; 19: 3418-3425
127. Kicinski M, Springate DA, Kontopantelis E. Publication bias in meta-analyses from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Statistics in Medicine* 2015; 34: 2781-2793
128. Roberts J, Ronn R, Tallon N, Holzer H. Fertility preservation in reproductive-age women facing gonadotoxic treatments. *Current Oncology* 2015; 22: e294-304
129. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, Mulder J, Green D, Nicholson HS, Yasui Y, Robison LL. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98: 890-896
130. Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Mullerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97: 2059-2067

131. Visvanathan DK, Cutner AS, Cassoni AM, Gaze M, Davies MC. A new technique of laparoscopic ovariopexy before irradiation. *Fertility and Sterility* 2003; 79: 1204-1206
132. Winarto H, Febia E. The need for laparoscopic ovarian transposition in young patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. *International Journal of Reproductive Medicine* 2013; 2013: 173568
133. Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, Lim MC, Seo SS, Kang S, Kim JY, Park SY. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy. *Fertility and Sterility* 2012; 97: 1387-1393.e1381-1382
134. Soda I, Ishiyama H, Ono S, Takenaka K, Arai M, Arai T, Iwase H, Sekiguchi A, Kawakami S, Komori S, Onda T, Hayakawa K. Assessment of transposed ovarian movement: how much of a safety margin should be added during pelvic radiotherapy? *Journal of Radiation Research* 2015; 56: 354-359
135. Kurt M, Uncu G, Cetintas SK, Kucuk N, Guler S, Ozkan L. Successful spontaneous pregnancy in a patient with rectal carcinoma treated with pelvic radiotherapy and concurrent chemotherapy: the unique role of laparoscopic lateral ovary transposition. *European journal of gynaecological oncology* 2007; 28: 408-410
136. Salih SM, Albayrak S, Seo S, Stewart SL, Bradley K, Kushner DM. Diminished Utilization of in Vitro Fertilization Following Ovarian Transposition in Cervical Cancer Patients. *The Journal of Reproductive Medicine* 2015; 60: 345-353
137. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P, Dechaud H, Hedon B. Successful in vitro fertilization-surrogate pregnancy in a patient with ovarian transposition who had undergone chemotherapy and pelvic irradiation. *Fertility and Sterility* 2001; 76: 388-389
138. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, Sevin BU, Creasman WT, Major FJ, Zaino R. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 166: 50-53
139. Xu M, Pavone ME, Woodruff T. Fruitful progress to fertility: preserving oocytes from chemodestruction. *Nature Medicine* 2011; 17: 1562-1563
140. Falcone T, Moore HC. GnRH agonist for gonadal protection during chemotherapy. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30: 2711-2712
141. Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011, DOI: 10.1002/14651858.CD008018.pub2: CD008018
142. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for

preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 906-914 e901-904

143. Wang C, Chen M, Fu F, Huang M. Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Cotreatment for the Preservation of Ovarian Function during Gonadotoxic Chemotherapy for Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8: e66360

144. Yang B, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, Jiao S. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 2013; 22: 150-157

145. Zhang Y, Xiao Z, Wang Y, Luo S, Li X, Li S. Gonadotropin-releasing hormone for preservation of ovarian function during chemotherapy in lymphoma patients of reproductive age: a summary based on 434 patients. *PLoS One* 2013; 8: e80444

146. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, Levaggi A, Giraudi S, Lambertini M, D'Alonzo A, Canavese G, Pronzato P, Bruzzi P. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40: 675-683

147. Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2014; 102: 808-815 e801

148. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL, Jr., Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KS. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 923-932

149. Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, Marques RJ. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology* 2015, DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3251: 1-9

150. von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J, Nawroth F, Schuring AN, Bruckner T, Germeyer A. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. *Reproductive biomedicine online* 2015; 31: 605-612

151. Nawroth F. Reproduktionsmedizin. Vitrifikation. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2015; 75: 883-886

152. Nawroth F. Social Freezing: Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen aus nicht-medizinischen Indikationen Springer Verlag GmbH 2015, ISBN 978-3-658-09891-9.
153. Polat M, Bozdogan G, Yarali H. Best protocol for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive technologies: fact or opinion? *Seminars in reproductive medicine* 2014; 32: 262-271
154. Quintero RB, Helmer A, Huang JQ, Westphal LM. Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. *Fertility and Sterility* 2010; 93: 865-868
155. Domingo J, Guillen V, Ayllon Y, Martinez M, Munoz E, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertility and Sterility* 2012; 97: 930-934
156. Youssef MA, Abdelmoty HI, Ahmed MA, Elmohamady M. GnRH agonist for final oocyte maturation in GnRH antagonist co-treated IVF/ICSI treatment cycles: Systematic review and meta-analysis. *Journal of advanced research* 2015; 6: 341-349
157. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertility and Sterility* 2009; 92: 1360-1365
158. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility* 2013; 100: 1673-1680
159. von Wolff M, Capp E, Jauckus J, Strowitzki T, Germeyer A. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2016; 199: 146-149
160. Chen H, Wang Y, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Tian H, Cai R, Hong Q, Chen Q, Shoham Z, Kuang Y. Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization and vitrified embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility* 2015; 103: 1194-1201.e1192
161. Dolmans MM, Marotta ML, Pirard C, Donnez J, Donnez O. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes. *Journal of ovarian research* 2014; 7: 80
162. 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 combined. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 342-344

163. Balduzzi A, Leonardi MC, Cardillo A, Orecchia R, Dellapasqua S, Iorfida M, Goldhirsch A, Colleoni M. Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 443-450

164. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboufoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 10: Cd008046

165. Prasath EB, Chan ML, Wong WH, Lim CJ, Tharmalingam MD, Hendricks M, Loh SF, Chia YN. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Human reproduction (Oxford, England)* 2014; 29: 276-278

166. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, Vigilano V, de Luca R, d'Aloja P, Spoletini R, Scaravelli G. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. *Fertility and Sterility* 2014; 102: 90-95.e92

167. Nagy ZP, Anderson RE, Feinberg EC, Hayward B, Mahony MC. The Human Oocyte Preservation Experience (HOPE) Registry: evaluation of cryopreservation techniques and oocyte source on outcomes. *Reproductive biology and endocrinology* 2017; 15: 10

168. Sole M, Santalo J, Boada M, Clua E, Rodriguez I, Martinez F, Coroleu B, Barri PN, Veiga A. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. *Human reproduction (Oxford, England)* 2013; 28: 2087-2092

169. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2013; 100: 492-499.e493

170. von Wolff M, Germeyer A, Nawroth F. Fertility preservation for non-medical reasons: controversial, but increasingly common. *Deutsches Ärzteblatt international* 2015; 112: 27-32

171. Fasano G, Fontenelle N, Vannin AS, Biramane J, Devreker F, Englert Y, Delbaere A. A randomized controlled trial comparing two vitrification methods versus slow-freezing for cryopreservation of human cleavage stage embryos. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2014; 31: 241-247

172. Li Z, Wang YA, Ledger W, Edgar DH, Sullivan EA. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a

population-based cohort study. Human reproduction (Oxford, England) 2014; 29: 2794-2801

173. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine.. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. Fertility and Sterility 2014; 101: 1237-1243

174. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Archives Gynecology Obstetrics 2011; 284: 427-435

175. Dittrich R, Mueller A, Binder H, Oppelt PG, Renner SP, Goecke T, Hoffmann I, Beckmann WM. First retransplantation of cryopreserved ovarian tissue following cancer therapy in Germany. Deutsches Ärzteblatt international 2008; 105: 274-278

176. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E, Andersen CY. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. Human reproduction (Oxford, England) 2015; 30: 2838-2845

177. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. Journal of assisted reproduction and genetics 2015; 32: 1167-1170

178. Lotz L, Maktabi A, Hoffmann I, Findeklee S, Beckmann MW, Dittrich R. Ovarian tissue cryopreservation and retransplantation - what do patients think about it? Reproductive biomedicine online 2016, DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.12.012

179. Anderson RA, Hindmarsh PC, Wallace WH. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue in a patient previously treated for Ewing sarcoma. European Journal of Cancer 2013; 49: 2960-2961

180. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. Lancet (London, England) 2012; 379: 588

181. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsepelidis S, Brachet C, Delbaere A, Devreker F, Ferster A. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. Human reproduction (Oxford, England) 2015; 30: 2107-2109

182. Schmidt KL, Ernst E, Byskov AG, Nyboe Andersen A, Yding Andersen C. Survival of primordial follicles following prolonged transportation of ovarian tissue prior to cryopreservation. Human reproduction (Oxford, England) 2003; 18: 2654-2659

183. Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, Mueller A, Beckmann MW, van der Ven H, Montag M. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following

overnight transportation before cryopreservation. *Fertility and Sterility* 2012; 97: 387-390

184. Klocke S, Tappehorn C, Griesinger G. Effects of supra-zero storage on human ovarian cortex prior to vitrification-warming. *Reproductive biomedicine online* 2014; 29: 251-258

185. Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, Rasmussen PE, Loft A, Byskov AG, Andersen AN, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reproductive biomedicine online* 2011; 22: 162-171

186. Meirow D, Roness H, Kristensen SG, Andersen CY. Optimizing outcomes from ovarian tissue cryopreservation and transplantation; activation versus preservation. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30: 2453-2456

187. Dittrich R, Hackl J, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertility and Sterility* 2015; 103: 462-468

188. Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J, Donnez J, Van Langendonck A. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2013; 30: 305-314

189. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertility and Sterility* 2013; 99: 1503-1513

190. Maltaris T, Koelbl H, Fischl F, Seufert R, Schmidt M, Kohl J, Beckmann MW, Binder H, Hoffmann I, Mueller A, Dittrich R. Xenotransplantation of human ovarian tissue pieces in gonadotropin-stimulated SCID mice: the effect of ovariectomy. *Anticancer Research* 2006; 26: 4171-4176

191. Cobo A, Garrido N, Crespo J, Jose R, Pellicer A. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. *Reproductive biomedicine online* 2012; 24: 424-432

192. Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, Massuger LFAG, Kaal SEJ, van Leeuwen FE, Braat DDM, Peek R. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Human reproduction update* 2013; 19: 483-506

193. Kyono K, Doshida M, Toya M, Sato Y, Akahira J, Sasano H. Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan. *Fertility and Sterility* 2010; 93: 2429-2430

194. Perrotin F, Marret H, Bouquin R, Fischer-Perrotin N, Lansac J, Body G. [Incidence, diagnosis and prognosis of ovarian metastasis in breast cancer]. *Gynecologie, obstetrique and fertilité* 2001; 29: 308-315
195. Rosendahl M, Greve T, Andersen CY. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2013; 30: 11-24
196. Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, Massuger LF, Kaal SE, van Leeuwen FE, Braat DD, Peek R. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Human reproduction update* 2013; 19: 483-506
197. Lotz L, Montag M, van der Ven H, von Wolff M, Mueller A, Hoffmann I, Wachter D, Beckmann MW, Dittrich R. Xenotransplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with ovarian tumors into SCID mice--no evidence of malignant cell contamination. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 2612-2614 e2611
198. Stern CJ, Gook D, Hale LG, Agresta F, Oldham J, Rozen G, Jobling T. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Human reproduction (Oxford, England)* 2013; 28: 2996-2999
199. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertility and Sterility* 2013; 99: 1514-1522
200. Brannstrom M. Uterus transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2015; 20: 621-628
201. Huser M, Zakova J, Smardova L, Crha I, Janku P, Hudecek R, Ventruba P. Combination of fertility preservation strategies in young women with recently diagnosed cancer. *European journal of gynaecological oncology* 2012; 33: 42-50
202. Dittrich R, Lotz L, Mueller A, Hoffmann I, Wachter DL, Amann KU, Beckmann MW, Hildebrandt T. Oncofertility: combination of ovarian stimulation with subsequent ovarian tissue extraction on the day of oocyte retrieval. *Reproductive biology and endocrinology* 2013; 11: 19
203. Hourvitz A, Yerushalmi GM, Maman E, Raanani H, Elizur S, Brengauz M, Orvieto R, Dor J, Meiorow D. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield. *Reproductive biomedicine online* 2015; 31: 497-505
204. Segers I, Mateizel I, Van Moer E, Smitz J, Tournaye H, Verheyen G, De Vos M. In vitro maturation (IVM) of oocytes recovered from ovariectomy specimens in the laboratory: a promising "ex vivo" method of oocyte cryopreservation resulting in the first report of an ongoing pregnancy in Europe. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2015; 32: 1221-1231

205. Cao Y, Xing Q, Zhang Z-G, Wei Z-L, Zhou P, Cong L. Cryopreservation of immature and in-vitro matured human oocytes by vitrification. *Reproductive biomedicine online* 2009; 19: 369-373
206. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' Attitudes and Practices Regarding Banking Sperm Before Cancer Treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 1890-1897
207. Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertility and Sterility* 2013; 100: 1203-1209
208. Kliesch S, Behre HM, Jurgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Medical and pediatric oncology* 1996; 26: 20-27
209. Kamischke A, Jurgens H, Hertle L, Berdel WE, Nieschlag E. Cryopreservation of sperm from adolescents and adults with malignancies. *Journal of andrology* 2004; 25: 586-592
210. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, Drouineaud V, Szerman E, Koscinski I, Eustache F, Saïas-Magnan J, Papaxanthos-Roche A, Cabry-Goubet R, Brugnion F, Le Lannou D, Barthélémy C, Rigot J-M, Fréour T, Berthaut I, Giscard d'Estaing S, Touati F, Mélin-Blocquaux M-C, Blagosklonov O, Thomas C, Benhamed M, Schmitt F, Kunstmann J-M, Thonneau P, Bujan L. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertility and Sterility*; 103: 478-486.e471
211. Magelssen H, Haugen TB, von Düring V, Melve KK, Sandstad B, Fossa SD. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? *European urology* 2005; 48: 779-785
212. Keck C, Nieschlag E. [Cryopreservation of sperm as fertility reserve for oncologic patients]. *Der Internist* 1993; 34: 775-780
213. Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Riley V, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Oyede AW. Semen production in adolescent cancer patients. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002; 17: 2654-2656
214. Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohi DA, Sonksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nature Reviews Urology* 2010; 7: 162-172
215. Schmiegelow ML, Sommer P, Carlsen E, Sønksen JOR, Schmiegelow K, Muller JR. Penile Vibratory Stimulation and Electroejaculation Before Anticancer Therapy in Two Pubertal Boys. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1998; 20: 429-430
216. Hovav Y, Dan-Goor M, Yaffe H, Almagor M. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. *Fertility and Sterility*; 75: 811-813

217. Hagenäs I, Jørgensen N, Rechnittzer C, Sommer P, Holm M, Schmiegelow K, Daugaard G, Jacobsen N, Juul A. Clinical and biochemical correlates of successful semen collection for cryopreservation from 12–18-year-old patients: a single-center study of 86 adolescents. *Human Reproduction* 2010; 25: 2031-2038
218. Berookhim BM, Mulhall JP. Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. *Fertility and Sterility*; 101: 805-811
219. WHO Laborhandbuch: zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates, 5. Auflage, Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:1-4
220. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed., Geneva. Switzerland: WHO; 2010
221. Agarwal A, Shekarriz M, Sidhu RK, Thomas AJ, Jr. Value of Clinical Diagnosis in Predicting the Quality of Cryopreserved Sperm from Cancer Patients. *The Journal of Urology*; 155: 934-938
222. Colpi GM, Colpi EM, Piediferro G, Giacchetta D, Gazzano G, Castiglioni FM, Magli MC, Gianaroli L. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study. *Reproductive biomedicine online* 2009; 18: 315-319
223. Kliesch S, Kamischke A, Cooper TG, Nieschlag E. Kryokonservierung menschlicher Spermien zur Zeugungsreserve. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, Hrsg. *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009:515-531
224. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J, European Association of U. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *European urology* 2015; 68: 1054-1068
225. Ochsenkühn, Kamischke, Nieschlag. Imipramine for successful treatment of retrograde ejaculation caused by retroperitoneal surgery. *International Journal of Andrology* 1999; 22: 173-177
226. Marconi M, Keudel A, Diemer T, Bergmann M, Steger K, Schuppe H-C, Weidner W. Combined Trifocal and Microsurgical Testicular Sperm Extraction Is the Best Technique for Testicular Sperm Retrieval in “Low-Chance” Nonobstructive Azoospermia. *European urology* 2012; 62: 713-719
227. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S, Mitchell RT, Pennings G, Rives N, Tournaye H, van Pelt AM, Eichenlaub-Ritter U, Schlatt S. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30: 2463-2475

228. Fraass BA, Kinsella TJ, Harrington FS, Glatstein E. Peripheral dose to the testes: the design and clinical use of a practical and effective gonadal shield. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*; 11: 609-615
229. Shetty G, Meistrich ML. Hormonal approaches to preservation and restoration of male fertility after cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2005, DOI: 10.1093/jncimonographs/lgi002: 36-39
230. Carmely A, Meirow D, Peretz A, Albeck M, Bartoov B, Sredni B. Protective effect of the immunomodulator AS101 against cyclophosphamide-induced testicular damage in mice. *Human Reproduction* 2009; 24: 1322-1329
231. Wyns C, Curaba M, Petit S, Vanabelle B, Laurent P, Wese JF, Donnez J. Management of fertility preservation in prepubertal patients: 5 years' experience at the Catholic University of Louvain. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011; 26: 737-747
232. Schlatt S, Kliesch S. Male fertility protection. *Gynäkologische Endokrinologie* 2012; 10: 91-97
233. Vadaparampil 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. *Journal of pediatric oncology nursing: official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses* 2007; 24: 255-263
234. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, Woodruff TK, Jeruss JS. Incorporating Fertility Preservation into the Care of Young Oncology Patients. *Cancer* 2011; 117: 4-10
235. Wyns C, Collienne C, Shenfield F, Robert A, Laurent P, Roegiers L, Brichard B. Fertility preservation in the male pediatric population: factors influencing the decision of parents and children. *Human Reproduction* 2015; 30: 2022-2030
236. Kliesch S. Androprotect and prospects for fertility treatment. *Der Urologe* 2016; 55: 898-903
237. Jahnukainen K, Ehmcke J, Nurmio M, Schlatt S. Autologous ectopic grafting of cryopreserved testicular tissue preserves the fertility of prepubescent monkeys which receive a sterilizing cytotoxic therapy. *Cancer research* 2012; 72: 5174-5178
238. Van Saen D, Goossens E, De Block G, Tournaye H. Regeneration of spermatogenesis by grafting testicular tissue or injecting testicular cells into the testes of sterile mice: a comparative study. *Fertility and Sterility*; 91: 2264-2272
239. Schlatt S, Honaramooz A, Boiani M, Schöler HR, Dobrinski I. Progeny from Sperm Obtained after Ectopic Grafting of Neonatal Mouse Testes. *Biology of Reproduction* 2003; 68: 2331-2335
240. Shinohara T, Inoue K, Ogonuki N, Kanatsu-Shinohara M, Miki H, Nakata K, Kurome M, Nagashima H, Toyokuni S, Kogishi K, Honjo T, Ogura A. Birth of

offspring following transplantation of cryopreserved immature testicular pieces and in-vitro microinsemination. *Human Reproduction* 2002; 17: 3039-3045

241. Ohta H, Wakayama T. Generation of Normal Progeny by Intracytoplasmic Sperm Injection Following Grafting of Testicular Tissue from Cloned Mice That Died Postnatally. *Biology of Reproduction* 2005; 73: 390-395

242. Brinster RL, Zimmermann JW. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994; 91: 11298-11302

243. Goossens E, de Vos P, Tournaye H. Array comparative genomic hybridization analysis does not show genetic alterations in spermatozoa and offspring generated after spermatogonial stem cell transplantation in the mouse. *Human Reproduction* 2010; 25: 1836-1842

244. Goossens E, Bilgec T, Van Saen D, Tournaye H. Mouse germ cells go through typical epigenetic modifications after intratesticular tissue grafting. *Human Reproduction* 2011; 26: 3388-3400

245. Struijk RB, Mulder CL, van der Veen F, van Pelt AMM, Repping S. Restoring Fertility in Sterile Childhood Cancer Survivors by Autotransplanting Spermatogonial Stem Cells: Are We There Yet? *BioMed Research International* 2013; 2013: 903142

246. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, Pascarella JN, Peters KA, Sheng Y, Valli H, Rodriguez M, Ezzelarab M, Dargo G, Peterson K, Masterson K, Ramsey C, Ward T, Lienesch M, Volk A, Cooper DK, Thomson AW, Kiss JE, Penedo MCT, Schatten GP, Mitalipov S, Orwig KE. Spermatogonial stem cell transplantation into Rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. *Cell stem cell* 2012; 11: 715-726

247. Ning L, Meng J, Goossens E, Lahoutte T, Marichal M, Tournaye H. In search of an efficient injection technique for future clinical application of spermatogonial stem cell transplantation: infusion of contrast dyes in isolated cadaveric human testes. *Fertility and Sterility*; 98: 1443-1448.e1441

248. Schlatt S, von Schönfeldt V, Nieschlag E. Germ cell transplantation in the male: Animal studies with a human perspective. *Human Fertility* 1999; 2: 143-148

249. Stukenborg J-B, Wistuba J, Luetjens CM, Elhija MA, Huleihel M, Lunenfeld E, Gromoll J, Nieschlag E, Schlatt S. Coculture of Spermatogonia With Somatic Cells in a Novel Three-Dimensional Soft-Agar-Culture-System. *Journal of andrology* 2008; 29: 312-329

250. Sato T, Katagiri K, Yokonishi T, Kubota Y, Inoue K, Ogonuki N, Matoba S, Ogura A, Ogawa T. In vitro production of fertile sperm from murine spermatogonial stem cell lines. *Nature Communications* 2011; 2: 472

251. Nickkholgh B, Mizrak SC, van Daalen SKM, Korver CM, Sadri-Ardekani H, Repping S, van Pelt AMM. Genetic and epigenetic stability of human

spermatogonial stem cells during long-term culture. *Fertility and Sterility*; 102: 1700-1707.e1701

252. Kossack N, Terwort N, Wistuba J, Ehmcke J, Schlatt S, Schöler H, Kliesch S, Gromoll J. A combined approach facilitates the reliable detection of human spermatogonia in vitro. *Human Reproduction* 2013; 28: 3012-3025

253. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Seminars in Oncology* 2009; 36: 237-249

254. Trivers KF, Fink AK, Partridge AH, Oktay K, Ginsburg ES, Li C, Pollack LA. Estimates of young breast cancer survivors at risk for infertility in the U.S. *The Oncologist* 2014; 19: 814-822

255. de Pedro M, Otero B, Martin B. Fertility preservation and breast cancer: a review. *Ecancermedicalscience* 2015; 9: 503

256. Tomasi-Cont N, Lambertini M, Hulsbosch S, Peccatori AF, Amant F. Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients. *Breast* 2014; 23: 503-510

257. Kim J, Deal AM, Balthazar U, Kondapalli LA, Gracia C, Mersereau JE. Fertility preservation consultation for women with cancer: are we helping patients make high-quality decisions? *Reproductive biomedicine online* 2013; 27: 96-103

258. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, Borges VF, Meyer ME, Partridge AH. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32: 1151-1156

259. Garvelink MM, ter Kuile MM, Fischer MJ, Louwe LA, Hilders CG, Kroep JR, Stiggelbout AM. Development of a Decision Aid about fertility preservation for women with breast cancer in The Netherlands. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* 2013; 34: 170-178

260. Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, Hart R, Phillips KA, Hickey M, Friedlander M. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. *British journal of cancer* 2012; 106: 1053-1061

261. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003; 98: 1131-1140

262. Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, De Mattos-Arruda L, Pistilli B, Pinto A, Jensen MB, Cordoba O, de Azambuja E, Goldhirsch A, Piccart MJ, Peccatori FA. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective

study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 73-79

263. Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, Peccatori FA. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *European Journal of Cancer* 2011; 47: 74-83

264. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, Saunders C, Peccatori F, Cardoso F, Kaufman B, Paluch-Shimon S, Gewefel H, Gallerani E, Abulkhair OM, Pistilli B, Warner E, Saloustros E, Perey L, Zaman K, Rabaglio M, Gelber S, Gelber RD, Goldhirsch A, Korde L, Azim HA, Jr., Partridge AH. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015; 24: 201-207

265. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26: 3324-3330

266. Ribnikar D, Ribeiro JM, Pinto D, Sousa B, Pinto AC, Gomes E, Moser EC, Cardoso MJ, Cardoso F. Breast cancer under age 40: a different approach. *Current Treatment Options in Oncology* 2015; 16: 16

267. Scharl A, Kuhn T, Papatthemelis T, Salterberg A. The Right Treatment for the Right Patient - Personalised Treatment of Breast Cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015; 75: 683-691

268. Hulvat MC, Jeruss JS. Fertility preservation options for young women with breast cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2011; 23: 174-182

269. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Mullerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 3404-3411

270. Barnabei A, Strigari L, Marchetti P, Sini V, De Vecchis L, Corsello SM, Torino F. Predicting Ovarian Activity in Women Affected by Early Breast Cancer: A Meta-Analysis-Based Nomogram. *Oncologist* 2015; 20: 1111-1118

271. Su HC, Haunschild C, Chung K, Komrokian S, Boles S, Sammel MD, DeMichele A. Prechemotherapy antimullerian hormone, age, and body size predict timing of return of ovarian function in young breast cancer patients. *Cancer* 2014; 120: 3691-3698

272. Geiger S, Cnossen JA, Horster S, DiGioia D, Heinemann V, Stemmler HJ. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 933-939

273. Luyckx V, Durant JF, Camboni A, Gilliaux S, Amorim CA, Van Langendonck A, Irengue LM, Gala JL, Donnez J, Dolmans MM. Is transplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with advanced-stage breast cancer safe? A pilot study. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2013; 30: 1289-1299
274. Malamos NA, Stathopoulos GP, Keramopoulos A, Papadiamantis J, Vassilaros S. Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology* 1996; 53: 471-475
275. Allozi R, Li XA, White J, Apte A, Tai A, Michalski JM, Bosch WR, El Naqa I. Tools for consensus analysis of experts' contours for radiotherapy structure definitions. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 97: 572-578
276. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, Andersen K, Glavicic V, Jakobsen EH, Jensen I, Josipovic M, Lorenzen EL, Nielsen HM, Stenbygaard L, Thomsen MS, Vallentin S, Zimmermann S, Offersen BV. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2013; 52: 703-710
277. Kimberly L, Case A, Cheung AP, Sierra S, AlAsiri S, Carranza-Mamane B, Case A, Dwyer C, Graham J, Havelock J, Hemmings R, Lee F, Liu K, Murdock W, Senikas V, Vause TD, Wong BC. Advanced reproductive age and fertility: no. 269, November 2011. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012; 117: 95-102
278. Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffler E, Kraemer B, Fehm T. Fertility conservation in breast cancer patients. *Women`s Health (London, England)* 2011; 7: 203-212
279. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertility and Sterility* 2013; 100: 1681-1685.e1681
280. Sigismondi C, Papaleo E, Vigano P, Vailati S, Candiani M, Ottolina J, Di Mattei VE, Mangili G. Fertility preservation in female cancer patients: a single center experience. *Chinese Journal of Cancer* 2015; 34: 56-60
281. Takae S, Sugishita Y, Yoshioka N, Hoshina M, Horage Y, Sato Y, Nishijima C, Kawamura K, Suzuki N. The role of menstrual cycle phase and AMH levels in breast cancer patients whose ovarian tissue was cryopreserved for oncofertility treatment. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2015; 32: 305-312
282. Dahhan T, Mol F, Kenter GG, Balkenende EM, de Melker AA, van der Veen F, Dancet EA, Goddijn M. Fertility preservation: a challenge for IVF-clinics. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology* 2015; 194: 78-84

283. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 2424-2429
284. Cruz MR, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertility and Sterility* 2010; 94: 138-143
285. Gunasheela D, Gunasheela S. Strategies for fertility preservation in young patients with cancer: a comprehensive approach. *Indian Journal of Surgical Oncology* 2014; 5: 17-29
286. Klemp JR, Kim SS. Fertility preservation in young women with breast cancer. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2012; 29: 469-472
287. Baynosa J, Westphal LM, Madrigrano A, Wapnir I. Timing of breast cancer treatments with oocyte retrieval and embryo cryopreservation. *Journal of the American College of Surgeons* 2009; 209: 603-607
288. Jenninga E, Louwe LA, Peters AA, Nortier JW, Hilders CG. Timing of fertility preservation procedures in a cohort of female patients with cancer. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology* 2012; 160: 170-173
289. Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, Braat DD, Nelen WL. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. *Human reproduction (Oxford, England)* 2014; 29: 2228-2237
290. Azem F, Hasson J, Ben-Yosef D, Kossoy N, Cohen T, Almog B, Amit A, Lessing JB, Lifschitz-Mercer B. Histologic evaluation of fresh human ovarian tissue before cryopreservation. *International Journal of Gynecological Pathology* 2010; 29: 19-23
291. Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E, Rasmussen PE, Anderson M, Schmidt KT, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 2158-2161
292. Fabbri R, Vicenti R, Magnani V, Pasquinelli G, Macciocca M, Parazza I, Paradisi R, Battaglia C, Venturoli S. Cryopreservation of ovarian tissue in breast cancer patients: 10 years of experience. *Future Oncology* 2012; 8: 1613-1619
293. Hoekman EJ, Smit VT, Fleming TP, Louwe LA, Fleuren GJ, Hilders CG. Searching for metastases in ovarian tissue before autotransplantation: a tailor-made approach. *Fertility and Sterility* 2015; 103: 469-477
294. Rodriguez-Iglesias B, Novella-Maestre E, Herraiz S, Diaz-Garcia C, Pellicer N, Pellicer A. New methods to improve the safety assessment of cryopreserved

ovarian tissue for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertility and Sterility* 2015; 104: 1493-1502.e1491-1492

295. Shapira M, Raanani H, Feldman B, Srebnik N, Dereck-Haim S, Manela D, Brenghausen M, Geva-Lerner L, Friedman E, Levi-Lahad E, Goldberg D, Perri T, Eldar-Geva T, Meirow D. BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility* 2015; 104: 1162-1167

296. Goldrat O, Gervy C, Englert Y, Delbaere A, Demeestere I. Progesterone levels in letrozole associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30: 2184-2189

297. Shen YW, Zhang XM, Lv M, Chen L, Qin TJ, Wang F, Yang J, Liu PJ, Yang J. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy* 2015; 8: 3349-3359

298. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Ugolini D, Pronzato P, Loibl S, Moore HC, Partridge AH, Bruzzi P, Del Mastro L. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26: 2408-2419

299. Li D, Xu X, Chen J, Chen J, Yang B, Yang W, Xu W, Wu J, Shi D. Utility of one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in detecting breast cancer metastases of sentinel lymph nodes in a Chinese population. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2015; 22: 135-140

300. Park IH, Han HS, Lee H, Lee KS, Kang HS, Lee S, Kim SW, Jung S, Ro J. Resumption or persistence of menstruation after cytotoxic chemotherapy is a prognostic factor for poor disease-free survival in premenopausal patients with early breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012; 23: 2283-2289

301. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, Cobau CD, Levine EG, Ingle JN, Pritchard KI, Lichter AS, Schneider DJ, Abeloff MD, Henderson IC, Muss HB, Green SJ, Lew D, Livingston RB, Martino S, Osborne CK. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009; 374: 2055-2063

302. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 240-244

303. Oktay K, Moy F, Titus S, Stobezki R, Turan V, Dickler M, Goswami S. Age-related decline in DNA repair function explains diminished ovarian reserve, earlier menopause, and possible oocyte vulnerability to chemotherapy in women with BRCA mutations. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32: 1093-1094
304. Gadducci A, Guerrieri ME, Genazzani AR. Fertility drug use and risk of ovarian tumors: a debated clinical challenge. *Gynecological Endocrinology* 2013; 29: 30-35
305. Denschlag D, von Wolff M, Amant F, Kesic V, Reed N, Schneider A, Rodolakis A. Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2010; 70: 160-165
306. Beiner ME, Gotlieb WH, Davidson B, Kopolovic J, Ben-Baruch G. Infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumors. *Cancer* 2001; 92: 320-325
307. Fasouliotis SJ, Davis O, Schattman G, Spandorfer SD, Kligman I, Rosenwaks Z. Safety and efficacy of infertility treatment after conservative management of borderline ovarian tumors: a preliminary report. *Fertility and Sterility* 2004; 82: 568-572
308. Fortin A, Morice P, Thoury A, Camatte S, Dhainaut C, Madelenat P. Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. *Fertility and Sterility* 2007; 87: 591-596
309. Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertility and Sterility* 2001; 75: 92-96
310. Helpman L, Beiner ME, Aviel-Ronen S, Perri T, Hogen L, Jakobson-Setton A, Ben-Baruch G, Korach J. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. *Fertility and Sterility* 2015; 104: 138-144
311. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline-Tumoren des Ovars – eine systematische Übersicht. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2009; 69: 807-833
312. Findeklee S, Lotz L, Heusinger K, Hoffmann I, Dittrich R, Beckmann MW. Fertility Protection in Female Oncology Patients: How Should Patients Be Counseled? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015; 75: 1243-1249
313. 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. *Human reproduction (Oxford, England)* 2009; 24: 850-855
314. Gronwald J, Glass K, Rosen B, Karlan B, Tung N, Neuhausen SL, Moller P, Ainsworth P, Sun P, Narod SA, Lubinski J, Kotsopoulos J, Hereditary Breast Cancer

Clinical Study G. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertility and Sterility* 2015; DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.034

315. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, Oberman B, Meirow D, Ben-Baruch G, Friedman E, Korach J. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertility and Sterility* 2015; 103: 1305-1312

316. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011; 26: 253-258

317. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, Jansen CA, Helmerhorst FM, Cohlen BJ, Willemsen WN, Smeenk JM, Simons AH, van der Veen F, Evers JL, van Dop PA, Macklon NS, Burger CW. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011; 26: 3456-3465

318. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet (London, England)* 1999; 354: 1586-1590

319. Lerner-Geva L, Geva E, Lessing JB, Chetrit A, Modan B, Amit A. The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development. *International Journal of Gynecological Cancer* 2003; 13: 23-27

320. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA, Robsahm TE, Oldereid NB, Omland AK, Vangen S, Brinton LA, Storeng R. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30: 1952-1963

321. Gadducci A, Guerrieri ME, Genazzani AR. Fertility drug use and risk of ovarian tumors: a debated clinical challenge. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2013; 29: 30-35

322. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, Juergens H. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist* 2006; 11: 503-519

323. Rodriguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, Spunt SL, Rao BN, Santana VM, Navid F. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer* 2007; 110: 375-384

324. Raciborska A, Bilska K, Filipp E, Drabko K, Rogowska E, Chaber R, Pogorzala M, Polczynska K, Adrianowska N, Rodriguez-Galindo C, Maciejewski T.

Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy. *Pediatric blood and cancer* 2014, DOI: 10.1002/pbc.25304

325. Hoshi M, Takami M, Ieguchi M, Aono M, Takada J, Oebisu N, Iwai T, Nakamura H. Fertility following treatment of high-grade malignant bone and soft tissue tumors in young adults. *Molecular and Clinical Oncology* 2015; 3: 367-374

326. Greve T, Wielenga VT, Grauslund M, Sorensen N, Christiansen DB, Rosendahl M, Yding Andersen C. Ovarian tissue cryopreserved for fertility preservation from patients with Ewing or other sarcomas appear to have no tumour cell contamination. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 1932-1938

327. Sorensen SD, Greve T, Wielenga VT, Wallace WH, Andersen CY. Safety considerations for transplanting cryopreserved ovarian tissue to restore fertility in female patients who have recovered from Ewing's sarcoma. *Future Oncology* 2014; 10: 277-283

328. Abir R, Feinmesser M, Yaniv I, Fisch B, Cohen IJ, Ben-Haroush A, Meirow D, Felz C, Avigad S. Occasional involvement of the ovary in Ewing sarcoma. *Human reproduction (Oxford, England)* 2010; 25: 1708-1712

329. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World Journal of Surgery* 2004; 28: 558-562

330. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2009; 18: 1695-1698

331. Lea AW. Pregnancy following radical operation for rectal carcinoma. *Transactions of the Pacific Coast Obstetrical and Gynecological Society* 1971; 39: 77-83

332. Al-Ibrahim A, Parrish J, Dunn E, Swallow C, Maxwell C. Pregnancy and maternal outcomes in women with prior or current gastrointestinal malignancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2014; 36: 34-41

333. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 3109-3116

334. Wan J, Gai Y, Li G, Tao Z, Zhang Z. Incidence of chemotherapy- and chemoradiotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women with stage II/III colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 2015; 14: 31-34

335. Strong M, Peche W, Scaife C. Incidence of fertility counseling of women of child-bearing age before treatment for colorectal cancer. *The American Journal of Surgery* 2007; 194: 765-767; discussion 767-768

336. O'Neill MT, Ni Dhonnchu T, Brannigan AE. Topic update: effects of colorectal cancer treatments on female fertility and potential methods for fertility preservation. *Diseases of the Colon and Rectum* 2011; 54: 363-369
337. Elizur SE, Tulandi T, Meterissian S, Huang JY, Levin D, Tan SL. Fertility preservation for young women with rectal cancer--a combined approach from one referral center. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009; 13: 1111-1115
338. Kyono K, Doshida M, Toya M, Sato Y, Akahira J, Sasano H. Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan. *Fertility and Sterility* 2010; 93: 2429-2430
339. van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Simons AH, Kluin-Nelemans HC. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2010; 28: 168-179
340. Falorio S, Biasoli I, Luminari S, Quintana G, Musso M, Dell'olio M, Specchia MR, di Renzo N, Cesaretti M, Buda G, Vallisa D, Mannina D, Andriani A, Chiattoni CS, Delamain MT, de Souza CA, Spector N, Angrilli F, Federico M. Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions. *Hematol Oncology* 2013; 31: 72-78
341. Biasoli I, Falorio S, Luminari S, Spector N, Federico M. Fertility in female survivors of Hodgkin's lymphoma. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2012; 34: 48-53
342. Leader A, Lishner M, Michaeli J, Revel A. Fertility considerations and preservation in haemato-oncology patients undergoing treatment. *British journal of haematology* 2011; 153: 291-308
343. Falorio S, Angrilli F, Fioritoni G. Gonadotropin-releasing hormone analog treatment for the prevention of treatment-related ovarian failure and infertility in women of reproductive age with Hodgkin lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2008; 49: 1087-1093
344. Dann EJ, Blumenfeld Z, Bar-Shalom R, Avivi I, Ben-Shachar M, Goor O, Libster D, Gaitini D, Rowe JM, Epelbaum R. A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailored BEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved. *American Journal of Hematology* 2012; 87: 32-36
345. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, Aleman BM, van Leeuwen FE. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111: 101-108

346. Jadoul P, Kim SS. Fertility considerations in young women with hematological malignancies. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2012; 29: 479-487
347. Committee IP, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C, Hovatta O, Wallace H, Meirou D, Gook D, Kim SH, Tzeng C-R, Suzuki S, Ishizuka B, Dolmans M-M. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2012; 29: 465-468
348. Elis A, Tevet A, Yerushalmi R, Blickstein D, Bairy O, Dann EJ, Blumenfeld Z, Abraham A, Manor Y, Shpilberg O, Lishner M. Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2006; 47: 623-627
349. Carter A, Robison LL, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker KS, Gurney JG, McGlave PB, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone marrow transplantation* 2006; 37: 1023-1029
350. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, Watson AJ, Clayton JA, Harris M, Gosden RG, Shalet SM. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet (London, England)* 2001; 357: 1172-1175
351. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet (London, England)* 2004; 364: 1405-1410
352. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 318-321
353. Demeestere I, Simon P, Buxant F, Robin V, Fernandez SA, Centner J, Delbaere A, Englert Y. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: Case Report. *Human Reproduction* 2006; 21: 2010-2014
354. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility Preservation: Successful Transplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue in a Young Patient Previously Treated for Hodgkin's Disease. *The Oncologist* 2007; 12: 1437-1442
355. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans M-M. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human reproduction update* 2006; 12: 519-535

356. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertility and Sterility* 2010; 93: 762-768
357. Kim SS. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2012; 29: 489-493
358. Stern CJ, Toledo MG, Hale LG, Gook DA, Edgar DH. The first Australian experience of heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue: evidence of establishment of normal ovarian function. *The Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology* 2011; 51: 268-275
359. Bittinger SE, Nazaretian SP, Gook DA, Parmar C, Harrup RA, Stern CJ. Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 803.e803-806
360. Chorlton I, Norris HJ, King FM. Malignant reticuloendothelial disease involving the ovary as a primary manifestation: a series of 19 lymphomas and 1 granulocytic sarcoma. *Cancer* 1974; 34: 397-407
361. Brydoy M, Fossa SD, Dahl O, Bjoro T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2007; 46: 480-489
362. Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Nicholson HS, Haupt R, Reaman GH, Meadows AT, Robison LL. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood and cancer* 2004; 42: 589-597
363. Dolmans M-M, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010; 116: 2908-2914
364. Greve T, Clasen-Linde E, Andersen MT, Andersen MK, Sørensen SD, Rosendahl M, Ralfkiaer E, Andersen CY. Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells. *Blood* 2012; 120: 4311-4316
365. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E, Kjeldsen L, Andersen MK, Andersen CY. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertility and Sterility* 2010; 94: 2186-2190
366. Schmidt KT, Andersen CY. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2012; 29: 473-477
367. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, Santos FM, Serpa M, Dorliac-Llacer PE. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to

nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study. *Journal of hematology and oncology* 2009; 2: 42

368. Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortes JE. Successful completion of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia without active intervention: a case report and review of the literature. *Clinical lymphoma and myeloma* 2009; 9: 324-327

369. Joshi S, Savani BN, Chow EJ, Gilleece MH, Halter J, Jacobsohn DA, Pidala J, Quinn GP, Cahn JY, Jakubowski AA, Kamani NR, Lazarus HM, Rizzo JD, Schouten HC, Socie G, Stratton P, Sorrow ML, Warwick AB, Wingard JR, Loren AW, Majhail NS. Clinical guide to fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation* 2014; 49: 477-484

370. Jadoul P, Anckaert E, Dewandeleer A, Steffens M, Dolmans MM, Vermylen C, Smitz J, Donnez J, Maiter D. Clinical and biologic evaluation of ovarian function in women treated by bone marrow transplantation for various indications during childhood or adolescence. *Fertility and Sterility* 2011; 96: 126-133.e123

371. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, Van Lint MT, Powles R, Jackson G, Hinterberger-Fischer M, Kolb HJ, Apperley JF. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet (London, England)* 2001; 358: 271-276

372. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Appelbaum FR. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3045-3052

373. van Casteren NJ, Boellaard WPA, Romijn JC, Dohle GR. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. *International Journal of Andrology* 2010; 33: 73-79

374. Suzuki K, Shin T, Shimomura Y, Iwahata T, Okada H. Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients. *Human Reproduction* 2015; 30: 2853-2858

375. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas-Magnan J, Melin M-C, Berthaut I, Barthélémy C, Daudin M, Szerman E, Bresson J-L, Brugnon F, Bujan L. The Semen Quality of 1158 Men With Testicular Cancer at the Time of Cryopreservation: Results of the French National CECOS Network. *Journal of andrology* 2012; 33: 1394-1401

376. van der Kaaij MA, Heutte N, van Echten-Arends J, Raemaekers JM, Carde P, Noordijk EM, Ferme C, Thomas J, Eghbali H, Brice P, Bonmati C, Henry-Amar M, Kluin-Nelemans HC. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. *Haematologica* 2009; 94: 1691-1697

377. Kliesch S, Bergmann M, Hertle L, Nieschlag E, Behre HM. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies. *Human reproduction (Oxford, England)* 1997; 12: 2830-2835
378. Jacobsen KD, Fossa SD, Bjoro TP, Aass N, Heilo A, Stenwig AE. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *European urology* 2002; 42: 229-238; discussion 237-228
379. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *The Journal of Urology* 1999; 161: 822-826
380. Dieckmann KP. Contralateral biopsies in patients with testicular germ-cell tumour- nuisance or new sense? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26: 620-621
381. Binsaleh S, Sircar K, Chan PT. Feasibility of simultaneous testicular microdissection for sperm retrieval and ipsilateral testicular tumor resection in azoospermic men. *Journal of andrology* 2004; 25: 867-871
382. Schrader M, Muller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy- new guidelines? *Urology* 2003; 61: 421-425
383. Isaksson S, Eberhard J, Stahl O, Cavallin-Stahl E, Cohn-Cedermark G, Arver S, Lundberg Giwercman Y, Giwercman A. Inhibin B concentration is predictive for long-term azoospermia in men treated for testicular cancer. *Andrology* 2014; 2: 252-258
384. Kliesch S, Thomaidis T, SchÜTte B, PÜHse G, Kater B, Roth S, Bergmann M. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *Acta pathologica, microbiologica et immunologica Scandinavica* 2003; 111: 70-75
385. Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997; 15: 239-245
386. Joos H, Sedlmayer F, Gomahr A, Rahim HBK, Frick J, Kogelnik HD, Rettenbacher L. Endocrine profiles after radiotherapy in stage I seminoma: impact of two different radiation treatment modalities. *Radiotherapy and Oncology*; 43: 159-162
387. Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M, Loy V. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *British journal of cancer* 2003; 88: 828-831

388. Zhang Z, Shao S, Meistrich ML. Irradiated Mouse Testes Efficiently Support Spermatogenesis Derived From Donor Germ Cells of Mice and Rats. *Journal of andrology* 2006; 27: 365-375
389. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Köhrmann K-U, Krege S, Lossin P, Weissbach L. Complications of Primary Nerve Sparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Experience of the German Testicular Cancer Study Group. *The Journal of Urology*; 169: 1710-1714
390. Steiner H, Zangerl F, Stöhr B, Granig T, Ho H, Bartsch G, Peschel R. Results of Bilateral Nerve Sparing Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Cancer. *The Journal of Urology*; 180: 1348-1353
391. Hartmann M, Siener R, Krege S, Schmelz H, Dieckmann K-P, Heidenreich A, Kwasny P, Pechoel M, Lehmann J, Kliesch S, Köhrmann K-U, Fimmers R, Weißbach L, Loy V, Wittekind C, Albers P. Results of the randomised phase III study of the German Testicular Cancer Study Group. *Der Urologe* 2009; 48: 523-528
392. Jacobsen KD, Ous S, Wæhre H, Trasti H, Stenwig AE, Lien HH, Aass N, Fosså SD. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *British journal of cancer* 1999; 80: 249-255
393. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *British Journal of Cancer* 1999; 80: 801-807
394. Ochsenkuhn R, Kamischke A, Nieschlag E. Imipramine for successful treatment of retrograde ejaculation caused by retroperitoneal surgery. *International Journal of Andrology* 1999; 22: 173-177
395. Spermon JR, Kiemeny LALM, Meuleman EJH, Ramos L, Wetzels AMM, Witjes JA. Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertility and Sterility*; 79: 1543-1549
396. Santoni R, Barbera F, Bertoni F, De Stefani A, Livi L, Paiar F, Scoccianti S, Magrini SM. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only. *BJU International* 2003; 92: 47-52
397. Kim C, McGlynn KA, McCorkle R, Zheng T, Erickson RL, Niebuhr DW, Ma S, Zhang Y, Bai Y, Dai L, Graubard BI, Kilfoy B, Barry KH, Zhang Y. Fertility among Testicular Cancer Survivors: A case-control study in the U.S. *Journal of cancer survivorship : research and practice* 2010; 4: 266-273
398. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, Dearnaley DP. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *British journal of cancer* 2005; 93: 200-207

399. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud J-M, Plante P, Bujan L, Thonneau P. Fertility after testicular cancer treatments. *Cancer* 2004; 100: 732-737
400. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Paternity Following Treatment for Testicular Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 1580-1588
401. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Paternity and Testicular Function Among Testicular Cancer Survivors Treated With Two to Four Cycles of Cisplatin-Based Chemotherapy. *European urology* 2010; 58: 134-141
402. Ståhl O, Boyd HA, Giwercman A, Lindholm M, Jensen A, Krüger Kjær S, Anderson H, Cavallin-Ståhl E, Rylander L. Risk of Birth Abnormalities in the Offspring of Men With a History of Cancer: A Cohort Study Using Danish and Swedish National Registries. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103: 398-406
403. Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, Brinsden P. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. *Human Reproduction* 1998; 13: 3256-3261
404. Freour T, Mirallie S, Jean M, Barriere P. Sperm banking and assisted reproductive outcome in men with cancer: a 10 years' experience. *International Journal of Clinical Oncology* 2012; 17: 598-603
405. Boyd BG, McCallum SW, Lewis RW, Terris MK. Assessment of patient concern and adequacy of informed consent regarding infertility resulting from prostate cancer treatment. *Urology*; 68: 840-844
406. Daniell HW, Tam EW. Testicular atrophy in therapeutic orchiectomy specimens from men with prostate carcinoma: association with prior prostate bed radiation and older age. *Cancer* 1998; 83: 1174-1179
407. Mydlo JH, Lebed B. Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men? *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2004; 38: 221-224
408. Raviv G, Pinthus JH, Shefi S, Mor Y, Kaufman-Francis K, Levron J, Weissenberg R, Ramon J, Madgar I. Effects of intravesical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis. *Urology*; 65: 765-767
409. Colombo R, Bertini R, Salonia A, Da Pozzo LF, Montorsi F, Brausi M, Roscigno M, Rigatti P. Nerve and seminal sparing radical cystectomy with orthotopic urinary diversion for select patients with superficial bladder cancer: an innovative surgical approach. *The Journal of Urology*; 165: 51-55

410. Salonia A, Capogrosso P, Castiglione F, Russo A, Gallina A, Ferrari M, Clementi MC, Castagna G, Briganti A, Cantiello F, Damiano R, Montorsi F. Sperm banking is of key importance in patients with prostate cancer. *Fertility and Sterility*; 100: 367-372.e361
411. Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, Bacci G. Fertility in Male Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2003; 25: 292-296
412. Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, da Cunha MF, Lipshultz LI. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992; 70: 2703-2712
413. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I131 therapy for thyroid cancer. *Clinical Endocrinology* 2002; 56: 755-758
414. van der Kaaij MAE, Heutte N, van Echten-Arends J, Raemaekers JMM, Carde P, Noordijk EM, Fermé C, Thomas J, Eghbali H, Brice P, Bonmati C, Henry-Amar M, Kluin-Nelemans HC. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. *Haematologica* 2009; 94: 1691-1697
415. Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Patel S, Oyede AW, Ralph DJ. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Human Reproduction* 2005; 20: 774-781
416. Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, Stief CG. Semen Quality in Men with Malignant Diseases before and after Therapy and the Role of Cryopreservation. *European urology* 2007; 52: 355-367
417. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2005, DOI: 10.1093/jncimonographs/lgi003: 12-17
418. Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Human reproduction (Oxford, England)* 2000; 15: 1985-1988
419. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, Fuchs M, Diehl V, Engert A. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Annals of Oncology* 2008; 19: 1795-1801
420. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, Wessels C, Wiehlpütz M, Rosenbrock J, Halbsguth T, Reiners KS, Schober T, Renno JH, Wolff Mv, Ven Kvd, Kuehr M, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Gonadal Function and Fertility in Survivors After Hodgkin Lymphoma Treatment Within the

German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 231-239

421. Chatterjee R, Mills W, Katz M, McGarrigle HH, Goldstone AH. Germ cell failure and Leydig cell insufficiency in post-pubertal males after autologous bone marrow transplantation with BEAM for lymphoma. *Bone marrow transplantation* 1994; 13: 519-522

422. Meistrich ML V-SR, Lipshultz LI. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors *Cancer: principles and practice of oncology* 2005; 7: 2560–2574.

423. Marmor D, Duyck F. Male reproductive potential after MOPP therapy for Hodgkin's disease: a long-term survey. *Andrologia* 1995; 27: 99-106

424. da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, Cundiff JH, Hagemester FB, Velasquez WS, McLaughlin P, Riggs SA, Cabanillas FF, Salvador PG. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1984; 2: 571-577

425. Viviani S, Bonfante V, Santoro A, Zanini M, Devizzi L, Di Russo AD, Soncini F, Villani F, Ragni G, Valagussa P, Bonadonna G. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. *The cancer journal from Scientific American* 1999; 5: 275-282

426. Meissner J, Tichy D, Dietrich S, Schmitt T, Ziepert M, Kuhnt E, Rixecker T, Witzens-Harig M, Pfreundschuh M, Ho AD. Parenthood in long-term survivors after CHOP with or without etoposide treatment for aggressive lymphoma. *British journal of haematology* 2014; 166: 612-615

427. Michaelis J, Kaatsch P., Kaletsch, U. Jahresbericht 1997 des Deutschen Kinderkrebsregisters, Überlebenszeitanalysen. [cited 2015 14.12.]. Available from: www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22664/0/8ec3924d2fdf63775d2d0bffa6cf45691264d80f/18_24.pdf.

428. Kaatsch P, Spix, C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2015 (1980-2014). In. Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz; 2015

429. 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. *Journal of psychosocial oncology* 2011; 29: 274-285

430. Hohmann C, Borgmann A, Keil T. Re: Induced abortions in Danish cancer survivors: a population-based cohort study. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103: 698

431. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 2677-2685
432. 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. *Klinische Pädiatrie* 2010; 222: 145-149
433. Balcerek M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Deutsches Ärzteblatt international* 2012; 109: 126-131
434. Kamiyama R, Funata N. A study of leukemic cell infiltration in the testis and ovary. *The Bulletin of Tokyo Medical and Dental University* 1976; 23: 203-210
435. Reid H, Marsden HB. Gonadal infiltration in children with leukaemia and lymphoma. *Journal of Clinical Pathology* 1980; 33: 722-729
436. Somjee S, Kurkure PA, Chinoy RF, Deshpande RK, Advani SH. Metastatic ovarian neuroblastoma: a case report. *Pediatric Hematology and Oncology* 1999; 16: 459-462
437. Young RH, Kozakewich HP, Scully RE. Metastatic ovarian tumors in children: a report of 14 cases and review of the literature. *International Journal of Gynecological Pathology* 1993; 12: 8-19
438. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *The Lancet Oncology* 2005; 6: 209-218
439. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerek 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. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2013; 139: 2071-2078
440. Wasilewski-Masker K, Seidel KD, Leisenring W, Mertens AC, Shnorhavorian M, Ritenour CW, Stovall M, Green DM, Sklar CA, Armstrong GT, Robison LL, Meacham LR. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Cancer Survivorship* 2014; 8: 437-447
441. Bramswig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990; 65: 1298-1302

442. Denzer C, Brabant G, Brämswig J, Dörffel W, Dörr HG, Hauffa BP, Langer T, Müller H, Ott-Renzer C, Rohrer T, Schnabel D, Vorwerk P, Wabitsch M. AWMF S3-Leitlinie (025/030) Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Version 2014
443. Dörr HG, Scimic-Schleicher G, Heger S. AWMF S1-Leitlinie (027/026) Pubertas praecox. Version 01/2011
444. Hauffa BP, Scimic-Schleicher G. AWMF S1-Leitlinie (027/025) Pubertas tarda und Hypogonadismus. Version 01/2011
445. Wessel T, Balcerek M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Henze G, Borgmann-Staudt A. Age at menarche in childhood cancer survivors: results of a nationwide survey in Germany. *Hormone Research Paediatrics* 2012; 77: 108-114
446. Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of cranial irradiation and brain tumor location on fertility: a survey. *Klinische Pädiatrie* 2013; 225: 320-324
447. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *International Journal of Andrology* 2002; 25: 269-276
448. Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, Frobisher C, Taylor AJ, Lancashire ER, Winter DL, Hawkins MM, British Childhood Cancer Survivor S. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2009; 18: 2239-2247
449. Nagarajan R, Robison LL. Pregnancy outcomes in survivors of childhood cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2005, DOI: 10.1093/jncimonographs/lgi020: 72-76
450. Winther JF, Boice JD, Jr., Frederiksen K, Bautz A, Mulvihill JJ, Stovall M, Olsen JH. Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. *Clinical Genetics* 2009; 75: 50-56
451. Winther JF, Boice JD, Jr., Christensen J, Frederiksen K, Mulvihill JJ, Stovall M, Olsen JH. Hospitalizations among children of survivors of childhood and adolescent cancer: a population-based cohort study. *International Journal of Cancer* 2010; 127: 2879-2887
452. Borgmann-Staudt A, Balcerek, M., Jantke, A., Hinz, S. AWMF S1-Leitlinie (025/034) Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten; 2015
453. Jantke A, Rendtorff R, Dittrich R, Müller A, Pfitzer C, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Association between self-reported questionnaire data on fertility and results of hormone analyses in women after childhood cancer: a cross-

sectional study. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2012; 38: 1254-1259

454. Hockenberry-Eaton M, Dilorio C, Kemp V. The Relationship of Illness Longevity and Relapse With Self-Perception, Cancer Stressors, Anxiety, and Coping Strategies in Children with Cancer. Journal of Pediatric Oncology Nursing 1995; 12: 71-79

455. Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. Human reproduction update 2009; 15: 587-597

456. Schover LR. Patient attitudes toward fertility preservation. Pediatric blood & cancer 2009; 53: 281-284

457. Burns LH, Covington SH. Infertility Counseling: A Comprehensive Handbook for Clinicians. 2. Aufl. Cambridge: Cambridge University Press; 2006

458. Barlevy D, Wangmo T, Elger BS, Ravitsky V. Attitudes, Beliefs, and Trends Regarding Adolescent Oncofertility Discussions: A Systematic Literature Review. Journal of adolescent and young adult oncology 2016; 5: 119-134

459. Urech C, Tschudin S. Fertilitätsprotektion bei Krebspatientinnen. Gynäkologische Endokrinologie 2012; 10: 116-120

460. Mersereau JE, Goodman LR, Deal AM, Gorman JR, Whitcomb BW, Su HI. To preserve or not to preserve: how difficult is the decision about fertility preservation? Cancer 2013; 119: 4044-4050

461. Miller WR, Rollnick S. Motivational Interviewing: Preparing People for Change: Guilford Press; 2002

462. Bieber C, Gschwendtner K, Müller N, Eich W. Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) – Patient und Arzt als Team. Psychother Psych Med 2016; 66: 195-207

463. Shenfield, F; Pennings, G; Cohen, J; Devroey, P; Sureau, C; Tarlatzis, B. Taskforce 7: Ethical considerations for the cryopreservation of gametes and reproductive tissues for self use. Human Reproduction 2004; 19: 460-462

464. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. Fertil Steril 2005; 83: 1622-1628

465. Lawson AK, Klock SC, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron J, Smith KN, Kazer RR. Psychological Counseling of Female Fertility Preservation Patients. Journal of psychosocial oncology 2015; 33: 333-353

466. Applegarth LD. Psychological consultation and assessment. In: Mulhall JP, Hrsg. Fertility Preservation in Male Cancer Patients. Cambridge: Cambridge University Press; 2013:186-194

467. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer* 2015; 121: 3938-3947
468. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*: Oxford University Press; 2009
469. Bockenheimer-Lucius, Gisela; Thorn, Petra; Wendehorst, Christine (Hrsg.) *Umwege zum eigenen Kind. Ethische und rechtliche Herausforderungen an die Reproduktionsmedizin 30 Jahre nach Louise Brown*. Universitätsverlag Göttingen, 2008.
470. Richter D, Geue K, Matthes A, Berberich HJ, Alexander H, Strauß B, Brähler E. Fertilität und Krebs – Skizzierung des Problemfeldes. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2011; 61: 246-253

VIII. Anhang

Interessenkonflikte

Tabelle 27: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Bezieh-ungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|---|--|
| Balcerek Magdalena | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie Charité Berlin |
| Baston-Büst Dunja M. | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Universitäts-frauenklinik Düsseldorf |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Bezieh-ungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|---|--|
| Beck Ramona | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Raiffeisen und Volksbank Dahn eG |
| Beckmann Matthias W. | Ja | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Bayrisches Staats-ministerium für Wissen-schaft, Forschung und Kunst an der Universitäts-frauenklinik Erlangen |
| Behringer Karolin | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Hämatologie und Onkologie Universitäts-klinikum |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Bezieh-ungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|---|--|
| | | | | | | | | | Köln |
| Borgmann-Staudt Anja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie Charité Berlin |
| Cremer Wolfgang | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Selbständig; Frauenarzt-Praxis Hamburg |
| Denzer Christian | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Kinder- und Jugend-medizin Universitäts-kllinikum Ulm |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Beziehungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|------------------------|---|---|---|--|---|--------------------------------------|--|---|--|
| Diemer Thorsten | Ja | Ja | Nein | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinder-urologie und Andrologie Universitäts-klinikum Giessen |
| Dittrich Ralf | Nein | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Ja | Freistaat Bayern, Universitäts klinik Erlangen+ geringfügig genehmigte Nebentätig-keiten |
| Dorn Almut | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Ja | Nein | Selbständig |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Bezieh-ungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|----------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|---|--|
| Fehm Tanja | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Universitäts-frauenklinik Düsseldorf |
| Findeklee Sebastian | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Universitäts-frauenklinik Erlangen |
| Gaase Rüdiger | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Selbständig-Frauenarzt-praxis |
| Germeyer Ariana | Nein | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Universitäts-frauenklinik Heidelberg; Qonsilus GmbH Mainz |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Beziehungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|-------------------------|---|---|---|--|---|--------------------------------------|--|---|--|
| Geue Kristina | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie Universitäts-klinikum Leipzig |
| Ghadjar Pirus | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Radio-onkologie und Strahlen-therapie Charité Berlin |
| Goeckenjan Maren | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Universitäts-frauenklinik Dresden |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Beziehungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|------------------------|---|---|---|---|---|--------------------------------------|--|---|--|
| Götte Martin | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Universitäts- klinikum Münster |
| Guth Dagmar | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Selbständig – Frauenarzt- praxis |
| Hauffa Berthold | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Kinder- endokri- nologie Unversitäts- klinikum Essen |
| Hehr Ute | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Selbständig + Lehrauftrag an der Universitäts- klinik |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Beziehungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|--------------------------|---|---|---|---|---|--------------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | | | | Regensburg |
| Hetzer Franc | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Chirurgie Spital Linth |
| Hirchenhain Jens | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Universitäts-frauenklinik Düsseldorf |
| Hoffmann Wilfried | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Hamm-Kliniken GmbH Badenweiler |
| Hornemann Beate | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Universitäts Krebs Centrum Dresden |
| Jantke Andreas | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Selbständig, Kinder-wunsch |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Beziehungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|---------------------------|---|---|---|--|---|--------------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | | | | Ärzte Berlin |
| Kentenich Heribert | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Selbständig-Fertility Center Berlin |
| Kiesel Ludwig | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Universitäts-frauenklinik Münster |
| Kliesch Sabine | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Centrum für Reproduktions-medizin und Andrologie, Universitäts klinik Münster |
| Köhn Frank-Michael | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Selbständig-Andrologicu |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Bezieh-ungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|---|--|
| | | | | | | | | | m München |
| Korell Matthias | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Frauenklinik des Johanna Etienne Klinikum Neuss |
| Lax Sigurd | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Institut für Pathologie - LKH Graz Süd-West |
| Liebenthron Jana | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Gynäkolo-gische Endo-krinologie und Reproduktions-medizin Universitäts-klinik Bonn |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Bezieh-ungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|----------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|---|---|
| Lux Michael | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Universitäts-frauenklinik Erlangen |
| Lotz Laura | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Universitäts-frauenklinik Erlangen |
| Meißner Julia | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Hämatologi, Onkologie, Rheuma-tologie Universitäts-klinik Heidelberg |
| Micke Oliver | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Strahlen-therapie und Radio-onkologie Franziskus Hospital |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Beziehungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|------------------------|---|---|---|---|---|--------------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | | | | Bielefeld |
| Nassar Najib | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Selbständig-Frauenarzt-praxis |
| Nawroth Frank | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Amedes MZV Hamburg GmbH |
| Nordhoff Verena | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Centrum für Reproduktions-medin und Andrologie Universitäts- klinik Münster |
| Ochsendorf Falk | Ja | Ja | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | Andrologie Dermato- logie, |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Bezieh-ungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|---------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | | | | Venerologie und Allergologie Universitäts-klinik Frankfurt |
| Oppelt Patricia G. | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Universitäts-frauenklinik Erlangen Selbständig-Frauenarzt-praxis |
| Rau Beate | Nein | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Onkolo-gische Chirurgie Charité Berlin |
| Reisch Nicole | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Endokrin-ologie der |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Beziehungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeitgeber (<3 Jahren) |
|----------------------------|---|---|---|--|---|--------------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | | | | Universitäts-klinik München |
| Riesenbeck Dorothea | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Selbständig-Strahlen-therapie-Praxis Recklinghau-sen |
| Schlatt Stefan | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Centrum für Reprod-uktions-medizin und Andrologie Universitäts-klinik Münster |
| Sender Annekathrin | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Universitäts-klinikum |

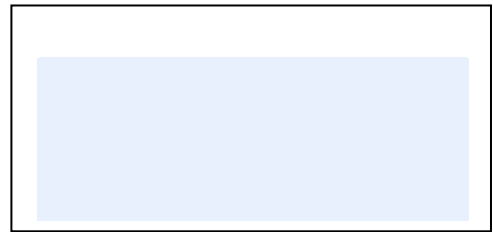
| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Bezieh-ungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|------------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | | | | Leipzig |
| Schüring Andreas | Nein | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | UKM Kinder-wunsch-zentrum, Universitäts-klinikum Münster |
| Siedentopf Friederike | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Paul-Gerhardt-Diakonie |
| Thorn Petra | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Selbständig – Praxis für Psycho-soziale Kinder-wunsch-beratung, Paar- und Familien- |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Beziehungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|--------------------------|---|---|---|---|---|--------------------------------------|--|---|--|
| | | | | | | | | | therapie |
| Wagner Steffen | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Selbständig-Frauenärzte Saarbrücken West |
| Wildt Ludwig | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein | Gynäkolo-gische Endokrinolo-gie und Reprod-uktions-medizin Universitäts-klinikum Innsbruck |
| Wimberger Pauline | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Universitäts-frauenklinik Dresden |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Dritt-mittel) ³ | Eigentümer-interesse an Arzneimitteln/ Medizin-produkten ⁴ | Besitz von Geschäfts-anteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Bezieh-ungen ⁶ | Mitglied-schaft Fachge-sellschaf-ten/ Berufs-verbände ⁷ | Politische, wissen-schaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegen-wärtiger und frühere Arbeit-geber (<3 Jahren) |
|------------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|---|--|
| Wischmann Tewes | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Medizinische Psychologie Universitäts- klinikum Heidelberg |
| Von Wolff Michael | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Nein | Gynäko- logische Endokrino- logie und Reprod- uktions- medizin Universitäts- spital Bern |

| | | | | | | | | |
|---|---|--|---|--|--------------------------------------|--|--|---|
| Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹ | Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ² | Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³ | Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴ | Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵ | Persönliche Beziehungen ⁶ | Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände ⁷ | Politische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸ | Gegenwärtiger und frühere Arbeitgeber (<3 Jahren) |
|---|---|--|---|--|--------------------------------------|--|--|---|

1 = Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
 2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
 3 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
 4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
 5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
 6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft
 7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
 8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten



SOP Vorgehen bei Kontakt mit einer Patientin/einem Patienten vor einer fertilitätsreduzierenden Therapie und nicht abgeschlossener Familienplanung

Bei allen Patientinnen und Patienten mit einer geplanten Tumorthherapie (OP, Radiatio, Systemische Therapie) muss prätherapeutisch das Ausmaß der möglichen Fertilitätsreduktion abgeschätzt werden. Wenn ein relevantes Risiko für eine Minderung der Fertilität besteht, muss eine Aufklärung über fertilitätskonservierende Maßnahmen erfolgen.

Das Gespräch muss dokumentiert werden. Bitte verwenden Sie dazu den beigefügten Aufklärungsbogen. Im Gespräch sind die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

- Die Patientin/der Patient erhält eine medikamentöse Tumorthherapie und/oder Strahlentherapie, die eventuell zu einem Verlust der Gonadenfunktion und zu einem Verlust der Fertilität führen kann. Als Anhaltspunkt für das Risiko der Fertilitätsreduktion siehe Tabellen im Anhang. Diese bilden den aktuellen Wissenstand ab; Patientin/Patient müssen aber darauf hingewiesen werden, dass alle Therapien zu einer Einschränkung der Gonadenfunktion im individuellen Fall führen können.
- Die Patientin/der Patient soll über den möglichen Verlust der Gonadenfunktion und deren Folgen auf die Fertilität aufgeklärt werden. Dies gilt für Frauen vor der Menopause und Männer jeden Alters. Das Thema einer möglichen Hormonersatztherapie kann zusätzlich angesprochen werden.
- Bei nicht abgeschlossener Familienplanung soll die Patientin/der Patient über die Grundzüge möglicher fertilitätserhaltender Maßnahmen informiert werden und besprochen werden, wie solche Maßnahmen möglicherweise in das onkologische Therapiekonzept eingebaut werden könnten. Eine detaillierte Aufklärung über diese Maßnahmen erfolgt bei grundsätzlichem Interesse der Patientin/des Patienten in einem spezialisierten Fortpflanzungszentrum.
- Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Frauen: (s. Anlage A)
 - Transposition der Gonaden vor einer Radiotherapie,
 - Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen,
 - Kryokonservierung von Ovarialgewebe,
 - medikamentöser Gonadenschutz durch GnRH-Analoga.
- Fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Männern (s. Anlage B):
 - Kryokonservierung von Spermien,
 - Kryokonservierung von Hodengewebe.
- Die Beratung von Patientinnen/Patienten hinsichtlich einer späteren Familienplanung soll möglichst zeitnah zur Diagnosestellung bzw. Therapieplanung des Krebsleidens erfolgen, um eine individuelle Beratung und eine patientenspezifische Option des Fertilitätserhaltes durchführen zu können.
- Äußert die Patientin/der Patient den Wunsch, dass fertilitätserhaltende Maßnahmen für sie/ihn infrage kommen, sollte eine Anbindung an ein spezialisiertes Fortpflanzungszentrum für Fertilitätsprotektion erfolgen.

Anlage

- A) Für Frauen
- B) Für Männer
- C) Literatur

Anlage A) Für Frauen

1 Liste der lokalen Ansprechpartner in den Fortpflanzungszentren:

Bitte tragen Sie Ihre lokalen Ansprechpartner ein

Kooperierende Zentren und Ansprechpartner aus Deutschland, Österreich und der Schweiz finden Sie auf der Homepage: www.fertiprotekt.de

2 Beispiele für Risiko der Infertilität nach bestimmten medizinischen Maßnahmen:

Tabelle 1: Ovartoxische Wirkung verschiedener Chemotherapeutika (nach Lit. 1, 2 und 3)

| Risiko | Regime/Substanz |
|---|---|
| Hohes Risiko (> 80%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe) | <ul style="list-style-type: none"> - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≥ 40 Jahre - Konditionierung für Stammzelltransplantation (insbesondere Alkylantien-basierte myeloablative Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan) - BEACOPP x 6-8 bei Frauen > 35 Jahre |
| Intermediäres Risiko (40-60%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe) | <ul style="list-style-type: none"> - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen 30–39 Jahre - AC x 4 bei Frauen ≥ 40 Jahre - AC oder EC x 4 → Taxan - BEACOPP x 6-8 bei Frauen 25-35 Jahre - CHOP x 6 bei Frauen ≥ 35 Jahre - Knochen- und Weichteilsarkom-typische Therapie |
| Niedriges Risiko (< 20%iges Risiko für eine permanente Amenorrhoe) | <ul style="list-style-type: none"> - CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≤ 30 Jahre - AC x 4 bei Frauen ≤ 40 Jahre - BEACOPP x 6-8 bei Frauen < 25 Jahre - ABVD x 2-4 - CHOP x 6 bei Frauen < 35 Jahre - CVP - AML-typische Therapie (Anthrazyklin/Cytarabin) - ALL-typische Therapie (multi-agent) - FOLFOX bei Frauen ≤ 40 Jahre |
| Sehr niedriges oder kein Risiko für eine permanente Amenorrhoe | <ul style="list-style-type: none"> - Methotrexate - Fluorouracil - Vincristin |

Tabelle 2: Radiotoxizität und Ovarialinsuffizienz (nach Lit. 4)

| Effektive sterilisierende Dosis (ESD) | Ovarielle Strahlendosis (Gy) |
|--|------------------------------|
| Keine relevanten Effekte | 0,6 |
| Keine relevanten Effekte <40 Lebensjahre | 1,5 |
| 0 Jahre | 20,3 |
| 10 Jahre | 18,4 |
| 20 Jahre | 16,5 |
| 30 Jahre | 14,3 |
| 40 Jahre | 6 |

Tabelle 3: Steckbriefe der gängigen fertilitätserhaltenden Maßnahmen

| Maßnahme | Kurzbeschreibung, Nebenwirkungen | Bereits Standard? Erfolgsrate? | Zeitlicher Aufwand für Patientin | Kosten (ca.) |
|---|--|--|--|--|
| Ovariopexie | <ul style="list-style-type: none"> - Operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld - Risiken: gering (z.B. Ovarzysten, Ischämien) – die onkologische Sicherheit wird nicht wesentlich beeinflusst | <ul style="list-style-type: none"> - Etabliert - hohe Effektivität zum Erhalt der Eierstocksfunktion (ca. 80%) | Ca. 2-3 Tage; meist in Kombination mit einer notwendigen onkologischen Operation | Keine (Kassenleistung) |
| GnRH-Analoga | <ul style="list-style-type: none"> - Applikation von GnRH-Agonisten während der Chemotherapie („ruhig stellen der Ovarien“) - Mindestalter der Patientin: 12–14 Jahre (Menarche). - Risiken: reversible Wechseljahresbeschwerden (auch unter einer alleinigen Chemotherapie möglich); Reduktion der Knochenmasse bei einer Behandlungsdauer über 6 Monaten. | <ul style="list-style-type: none"> - Etabliert - Wirksamkeit umstritten | Keine | Keine (Kassenleistung) |
| Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen | <ul style="list-style-type: none"> - Hormonelle Stimulationsbehandlung der Eierstöcke und die direkte Gewinnung von Eizellen mittels vaginaler ultraschallgesteuerter Punktion in Narkose. - Die gewonnenen | <ul style="list-style-type: none"> - Etabliert - Anzahl der zu gewinnenden Eizellen ist abhängig vom Alter und der Eierstockreserve der Frau | Ca. 2 Wochen | <ul style="list-style-type: none"> - Medikamente (abhängig von der erforderlichen Dosis & Dauer der Behandlung): ca. 1500 bis 2000 € - Stimulations- |

| Maßnahme | Kurzbeschreibung, Nebenwirkungen | Bereits Standard? Erfolgsrate? | Zeitlicher Aufwand für Patientin | Kosten (ca.) |
|--|--|--|----------------------------------|--|
| | <p>Eizellen können entweder befruchtet (extrakorporale Befruchtung) oder unbefruchtet eingefroren werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht geeignet für präpubertäre Mädchen. - Risiken für eine ovariäre Stimulationsbehandlung müssen berücksichtigt werden - Cave: Hormonabhängige Tumore | | | <p>verfahren (Ultraschallkontrolle, Eizellentnahme): ca. 1500 bis 2000 €</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einfrieren und Lagerung für 1 Jahr: ca. 330 € (weitere Lagerung pro Jahr ca. 240 €) - Sollte das Paar verheiratet sein, kann (in Deutschland) kurzfristig ein Krankenkassenantrag ausgestellt werden, so dass die Kosten ganz oder anteilig (je nach Versicherungsstatus) übernommen werden. |
| Kryokonservierung von Ovarialgewebe | <ul style="list-style-type: none"> - Eierstockgewebe kann vor einer Medikamenten- oder Strahlentherapie entnommen, kryokonserviert (eingefroren) und im Falle eines Funktionsverlustes der Eierstöcke später transplantiert werden, um die Fruchtbarkeit wiederherzustellen. - Cave: Mögliches Risiko einer Übertragung maligner Zellen bei der Transplantation bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Leukämien, Neuroblastom, Burkitt Lymphom, Ovarialtumore) | <ul style="list-style-type: none"> - Etabliert - Geburtenrate aktuell bei ca. 25-30% | Ca. 1-2 Tage | <ul style="list-style-type: none"> - Lagerung des Gewebes pro Jahr: ca. 250 € - Die Kosten für die Entnahme von Eierstockgewebe und die Transplantation werden in Ausnahmefällen von den Krankenkassen übernommen (ca. 1000 bis 2000 €) |

Anlage B) Für Männer

1 Liste der lokalen Ansprechpartner in den Fortpflanzungszentren:

Bitte tragen Sie Ihre lokalen Ansprechpartner ein

Kooperierende Zentren und Ansprechpartner aus Deutschland, Österreich und der Schweiz finden Sie über das Netzwerk Androprotect (<https://www.urologenportal.de/patienten.html>)

2 Beispiele für Risiko der Infertilität nach bestimmten medizinischen Maßnahmen:

Allgemeines:

In Abhängigkeit von Art der Applikation, Dosis, Kombination mit anderen Pharmaka und Intervall ist eine sichere Vorhersage über den Erhalt der Fertilität nicht immer möglich.

Die Effekte moderner Tumorthapeutika und Biologicals / Biosimilars auf die Fertilität sind nicht immer bekannt.

Tabelle 1: Radiotoxizität und Spermienproduktion bei Monotherapie (nach Lit.)

| Dosis (Gy) | Effekt | Reversibilität |
|------------|-------------|-----------------------|
| 0,2 - 0,8 | Azoospermie | ja |
| 0,8 - 1,0 | Azoospermie | meist |
| 1,0 - 3,0 | Azoospermie | nicht immer permanent |
| > 3,0 | Azoospermie | permanent |

Merke: fraktionierte Bestrahlung: stärkerer Effekt

Tabelle 2: Ausgewählte Zytostatika:

Induktion einer permanenten/reversiblen Azoospermie oder Subfertilität (nach Lit. 5 und 6)

| Effekt / Pharmakon | Dosis | Effekt | Reversibilität | |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------|-----------|
| Cyclophosphamid | 6 - 10 g Gesamt | Azoospermie | permanent | |
| | < 5 g Gesamt | Azoospermie | häufig | |
| Chlorambucil | < 1,4 g/m ² | Azoospermie | meist | |
| | > 1,5 g/m ² | Azoospermie | permanent | |
| Cisplatin | < 500 mg/m ² | Azoospermie | häufig | |
| | > 500 mg/m ² | Azoospermie | permanent | |
| Melphalan | 140 mg/m ² | Azoospermie | permanent | |
| Procarbazine | 4 g/m ² | Azoospermie | permanent | |
| Präpubertär | BCNU | 1 g/m ² | Azoospermie | permanent |
| Kindesalter | CCNU | 500 mg/m ² | Azoospermie | permanent |
| Kombinationstherapeutika | | | | |
| Busulphan | 600 mg/kg | Azoospermie | meist reversibel | |
| Ifosfamid | 42 g/m ² | Azoospermie | meist reversibel | |

| Effekt / Pharmakon | Dosis | Effekt | Reversibilität |
|--------------------|------------------------|---------------|--|
| Actinomycin D | | Azoospermie | meist reversibel |
| Nitrogen mustard | | Azoospermie | meist reversibel |
| Adriamycin | 770 mg/m ² | Azoospermie | permanent |
| Thiotepa | 400 mg/m ² | Azoospermie | permanent |
| CytosinArabinosid | 1 g/m ² | Azoospermie | permanent |
| Vinblastine | > 50 mg/m ² | Azoospermie | permanent |
| Methotrexat | | Subfertilität | reversibel |
| Mercaptopurin | | Subfertilität | reversibel |
| Vincristin | | Subfertilität | reversibel |
| Vinblastin | | Subfertilität | reversibel |
| Bleomycin | | Subfertilität | reversibel |
| Dactinomysin | | Subfertilität | reversibel |
| Prednisolon | 30 mg/Tag | Subfertilität | reversibel |
| Carboplatin | | Azoospermie | variabel; ungeklärter Langzeiteffekt |

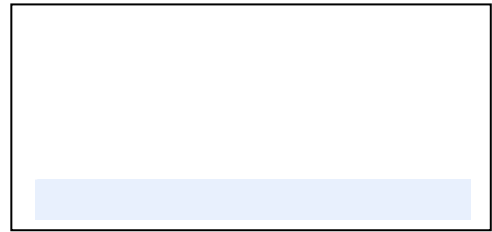
Tabelle 3: Steckbriefe der gängigen fertilitätserhaltenden Maßnahmen

| Maßnahme | Kurzbeschreibung, Nebenwirkungen | Bereits Standard? Erfolgsrate? | Zeitlicher Aufwand für Patienten | Kosten (ca.) |
|--|--|--------------------------------|--|---|
| Kryokonservierung von Spermien | <ul style="list-style-type: none"> - Männliche Keimzellen (Spermien) können vor einer Chemo- oder Strahlentherapie kryokonserviert (eingefroren) werden und im Fall eines Funktionsverlustes der männlichen Keimdrüsen (Hoden) verwendet werden, um ein eigenes Kind zu zeugen. - Nicht geeignet für präpubertären Jungen - Keine Risiken | Etabliert seit Jahrzehnten | Bei schlechter Samenqualität ggf. Pooling notwendig: ca. 1 Woche | Kryokonservierung (Einfrieren) 400 €, Lagerung pro Jahr ca. 300 € |
| Kryokonservierung von Hodengewebe | <ul style="list-style-type: none"> - Sollten im Ejakulat keine Spermien vorhanden sein (Azoospermie), | Experimentell | Ca. 1-2 Tage | - Operativer Eingriff wird von Krankenkasse übernommen. |

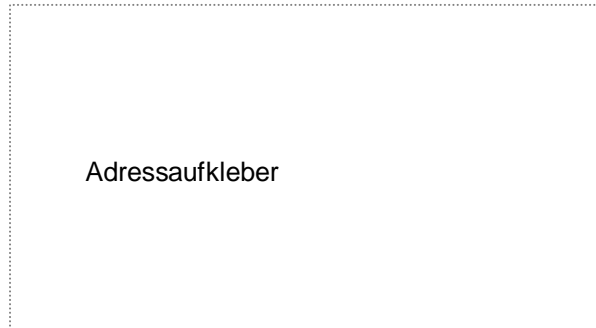
| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| | <p>kann auch Hodengewebe eingefroren werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auch bei präpubertären Jungen anwendbar. - Risiken: operativer Eingriff | | | <ul style="list-style-type: none"> - Kryokonservierung (Einfrieren) 400 €, Lagerung pro Jahr ca. 300 € |
|--|---|--|--|---|

Anlage C) Literatur

1. Lee et al, American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients, J Clin Oncol 2006.
2. Dittrich et al, Techniques of fertility preservation. An update. Gynakologische Praxis 2015.
3. Lambertini et al, Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting, BMC Med 2016.
4. Wallace et al, Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005.
5. Meistrich et al, Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. Fertil Steril, 2013.
6. Jahnukainen et al, Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011.



SOP Fertilitätserhalt: Aufklärungsbogen Frauen



Sehr geehrte Frau

bei Ihnen wurde eine Erkrankung festgestellt, die mit zellabtötenden Medikamenten (z.B. Zytostatika, Antikörper etc.) ggf. kombiniert mit einer Bestrahlung oder nur mit einer ionisierenden Bestrahlung behandelt werden soll. Wie Ihnen Ihre behandelnde Ärztin/Arzt mitgeteilt hat, kann es durch die zellabtötende Behandlung in Abhängigkeit der verabreichten Dosis zu einer nachhaltigen Zerstörung der Eierstöcke kommen. Gerade bei Patientinnen mit noch bestehendem oder unerfülltem Kinderwunsch kann dies nach der erfolgreichen Behandlung der Krebserkrankung zu einer erheblichen Einschränkung der Fruchtbarkeit oder gar zur Unfruchtbarkeit führen.

Ist bei Ihnen die Familienplanung noch nicht abgeschlossen, gibt es gut etablierte fertilitätsprotektive Maßnahmen, die Ihnen eine realistische Chance auf eine spätere Schwangerschaft bieten.

Bei der Frau kommen grundsätzlich in Frage:

- Die operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsgebiet (durch eine Bauchspiegelung = Laparoskopie),
- die operative Entnahme von Eierstockgewebe oder Eizellen, um diese einzufrieren (Kryokonservierung), so dass das Gewebe eine eventuelle Eierstocksschädigung durch eine Therapie unbeschadet überdauern kann und
- die hormonelle Vorbehandlung mit ähnlichen Substanzen wie sie auch im Hypothalamus (Hirnareal) produziert werden (so genannte GnRH-Analoga).

Ob eine der fertilitätsprotektiven Methoden bei Ihnen anwendbar ist, und wenn ja, welche, hängt von vielen Faktoren ab: Ihrem Alter, Art und Stadium der Grunderkrankung, geplanter Behandlung (Art und Dosis der medikamentösen Therapie und/oder Bestrahlung), die Zeit, die bis zum Beginn der Behandlung verbleibt. Fertilitätsprotektive Maßnahmen sind auch kombinierbar.

Falls Sie fertilitätsprotektive Maßnahmen erwägen, sollte eine zeitnahe Anbindung an einen dafür spezialisierten Bereich (Bitte eintragen: Klinik für -----; Kontakt: Tel. -----) erfolgen. Dort finden eine ausführliche Beratung bzgl. des Risikos einer dauerhaften Schädigung der Keimdrüsen und die möglichen therapeutischen Möglichkeiten zum Erhalt der Fruchtbarkeit statt.

Sollte eine Maßnahme zur Schutz der Fruchtbarkeit sinnvoll sein, so wird umgehend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Informationsblätter händigen wir Ihnen gerne aus. Eine genaue Darstellung der Möglichkeiten eines Fertilitätserhalts und eine Vielzahl weiterer wichtiger Informationen finden Sie auch auf der Homepage des Netzwerks fertiPROTEKT (<http://fertiprotekt.com/>)

Ich bin von Dr. über die Gefahr der Einschränkung meiner Fruchtbarkeit und über die Möglichkeit der Anwendung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen informiert worden.

- Ich wünsche die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum zur detaillierten Beratung und Inanspruchnahme von fertilitätserhaltenden Maßnahmen.
- Ich wünsche keine keine fertilitätserhaltenden Maßnahmen in Anspruch zu nehmen.
- Eine Kopie dieses Aufklärungsbogens habe ich erhalten.
- Ich wünsche keine Kopie des Aufklärungsbogens.

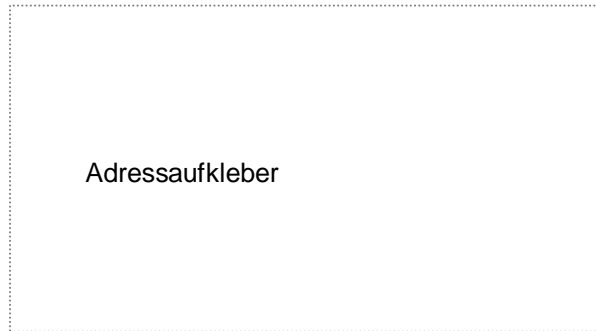
Ort / Datum/Uhrzeit:

Unterschrift des Patienten (bzw. der Erziehungsberechtigten)

Unterschrift des Arztes/der Ärztin



SOP Fertilitätserhalt: Aufklärungsbogen Männer



Sehr geehrter Herr

bei Ihnen wurde eine Erkrankung festgestellt, die mit zellabtötenden Medikamenten (z.B. Zytostatika, Antikörper etc.) ggf. kombiniert mit einer Bestrahlung oder nur mit einer ionisierenden Bestrahlung behandelt werden soll. Wie Ihnen Ihre behandelnde Ärztin/Arzt mitgeteilt hat, kann es durch die zellabtötende Behandlung in Abhängigkeit der verabreichten Dosis zu einer nachhaltigen Zerstörung der Spermienproduktion kommen. Gerade bei Patienten mit noch bestehendem oder unerfülltem Kinderwunsch kann dies nach der erfolgreichen Behandlung der Krebserkrankung zu einer erheblichen Einschränkung der Fruchtbarkeit oder gar zur Unfruchtbarkeit führen.

Ist bei Ihnen die Familienplanung noch nicht abgeschlossen, gibt es sehr gut etablierte Maßnahmen, die Ihnen eine realistische Chance auf eine spätere Vaterschaft bieten. Beim Mann sind dies das Einfrieren (Kryokonservierung) von Spermien und /oder Hodengewebe.

Falls Sie fertilitätsprotektive Maßnahmen erwägen, sollte eine zeitnahe Anbindung an einen dafür spezialisierten Bereich (Klinik für -----; Kontakt: Tel. -----) erfolgen. Dort finden eine ausführliche Beratung bzgl. des Risikos einer dauerhaften Schädigung der Keimdrüsen und die möglichen therapeutischen Möglichkeiten zum Erhalt der Fruchtbarkeit statt. Sollte eine Maßnahme zur Schutz der Fruchtbarkeit sinnvoll sein, so wird umgehend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Informationsblätter händigen wir Ihnen gerne aus. Eine genaue Darstellung der Möglichkeiten eines Fertilitätserhalts und eine Vielzahl weiterer wichtiger Informationen finden Sie auch auf der Homepage des Netzwerks Androprotect (<https://www.urologenportal.de/patienten.html>)

Ich bin von Dr. über die Gefahr der Einschränkung meiner Fruchtbarkeit und über die Möglichkeit der Anwendung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen informiert worden.

- Ich wünsche die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum zur detaillierten Beratung und Inanspruchnahme von fertilitätserhaltenden Maßnahmen.
- Ich wünsche keine keine fertilitätserhaltenden Maßnahmen in Anspruch zu nehmen.
- Eine Kopie dieses Aufklärungsbogens habe ich erhalten.
- Ich wünsche keine Kopie des Aufklärungsbogens.

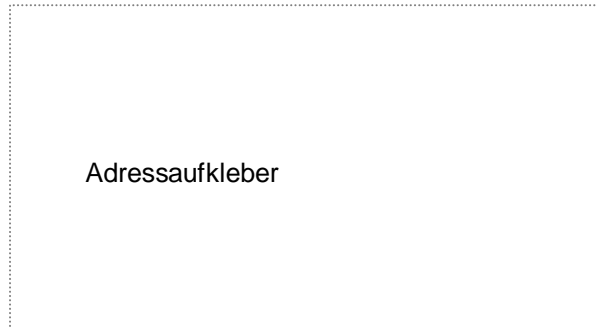
Ort / Datum/Uhrzeit:

Unterschrift des Patienten (bzw. der Erziehungsberechtigten)

Unterschrift des Arztes/ der Ärztin



SOP Fertilitätserhalt: Aufklärungsbogen Frauen + Männer



Sehr geehrte Frau/ Sehr geehrter Herr

bei Ihnen wurde eine Erkrankung festgestellt, die mit zellabtötenden Medikamenten (z.B. Zytostatika, Antikörper etc.) ggf. kombiniert mit einer Bestrahlung oder nur mit einer ionisierenden Bestrahlung behandelt werden soll. Wie Ihnen Ihre behandelnde Ärztin/Arzt mitgeteilt hat, kann es durch die zellabtötende Behandlung in Abhängigkeit der verabreichten Dosis zu einer nachhaltigen Zerstörung von Eizellen und Spermien kommen. Gerade bei Patientinnen und Patienten mit noch bestehendem oder unerfülltem Kinderwunsch kann dies nach der erfolgreichen Behandlung der Krebserkrankung zu einer erheblichen Einschränkung der Fruchtbarkeit oder gar zur Unfruchtbarkeit führen.

Ist bei Ihnen die Familienplanung noch nicht abgeschlossen, gibt es gut etablierte fertilitätsprotective Maßnahmen, die Ihnen eine realistische Chance auf eine spätere Schwangerschaft/ Vaterschaft bieten.

Beim Mann sind dies das Einfrieren (Kryokonservierung) von Spermien und/oder Hodengewebe.

Bei der Frau kommen grundsätzlich in Frage:

- Die operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsgebiet (durch eine Bauchspiegelung = Laparoskopie),
- die operative Entnahme von Eierstockgewebe oder Eizellen, um diese einzufrieren (Kryokonservierung), so dass das Gewebe eine eventuelle Eierstocksschädigung durch eine Therapie unbeschadet überdauern kann und
- die hormonelle Vorbehandlung mit ähnlichen Substanzen wie sie auch im Hypothalamus (Hirnareal) produziert werden (so genannte GnRH-Analoga).

Falls Sie fertilitätsprotective Maßnahmen erwägen, sollte eine zeitnahe Anbindung an einen dafür spezialisierten Bereich (Klinik für -----; Kontakt: Tel. -----) erfolgen. Dort finden eine ausführliche Beratung bzgl. des Risikos einer dauerhaften Schädigung der Keimdrüsen und die möglichen therapeutischen Möglichkeiten zum Erhalt der Fruchtbarkeit statt. Sollte eine Maßnahme zur Schutz der Fruchtbarkeit sinnvoll sein, so wird umgehend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Informationsblätter händigen wir Ihnen gerne aus. Eine genaue Darstellung der Möglichkeiten eines Fertilitätserhalts und eine Vielzahl weiterer wichtiger Informationen finden Sie auch auf der Homepage des Netzwerks fertiPROTEKT (<http://fertiprotekt.com/>) und Androprotekt (<https://www.urologenportal.de/patienten.html>).

Ich bin von Dr. über die Gefahr der Einschränkung meiner Fruchtbarkeit und über die Möglichkeit der Anwendung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen informiert worden.

- Ich wünsche die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum zur detaillierten Beratung und Inanspruchnahme von fertilitätserhaltenden Maßnahmen.
- Ich wünsche keine keine fertilitätserhaltenden Maßnahmen in Anspruch zu nehmen.
- Eine Kopie dieses Aufklärungsbogens habe ich erhalten.
- Ich wünsche keine Kopie des Aufklärungsbogens.

Ort / Datum/Uhrzeit:

Unterschrift des Patienten (bzw. der Erziehungsberechtigten)

Unterschrift des Arztes/der Ärztin