

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

Mai 2025

Version

2.0

formal geprüft durch die Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I. VORWORT	7
II. LEITLINIENINFORMATIONEN	9
TEMPLATE-VERSION	9
HERAUSGEBER	9
LEITLINIENKOORDINATOR*IN / ANSPRECHPARTNER*IN	12
LEITLINIENGRUPPE	14
LEITLINIENKOMMISSION	20
FINANZIERUNG	24
PUBLIKATION	24
ZITIERWEISE	24
LEITLINIENDOKUMENTE	24
URHEBERRECHT	25
GENDERHINWEIS	26
BESONDERER HINWEIS	26
ABKÜRZUNGEN	27
III. LEITLINIENVERWENDUNG	30
BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS	30
ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN	30
FRAGESTELLUNG UND ZIELE	30
VERSORGUNGSBEREICH	31
PATIENT*INNENZIELGRUPPE	31
ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN	32
EXTERNE BEGUTACHTUNG	33
VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	33
ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	34
LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	35
IV. METHODIK	36
GRUNDLAGEN	36
LITERATURRECHERCHE	36
EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG	38
STATEMENTS	39
KONSENSUSFINDUNG – UND KONSENSUSSTÄRKE	40
EXPERTENKONSENS	40
LEITLINIENREPORT	41
DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	43
1 EINLEITUNG IN DIE THEMATIK FERTILITÄTSPROTEKTION BEI ONKOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN	100

1.1	DEFINITION UND EINGRENZUNGEN.....	100
1.2	BEDEUTUNG UND PROBLEMATIK DER FERTILITÄTSPROTEKTION BEI KREBS	100
1.3	PHYSIOLOGIE DER EIZELLREIFUNG.....	103
1.4	PHYSIOLOGIE DER SPERMATOGENESE	104
2	URSACHEN DER GONADOTOXIZITÄT BEI FRAUEN.....	105
2.1	SCHÄDIGUNGEN DER GONADEN DURCH DIE OPERATIVE THERAPIE.....	105
2.2	GONADOTOXIZITÄT DURCH CHEMOTHERAPIE.....	106
2.3	GONADOTOXIZITÄT DURCH STRAHLENTHERAPIE.....	113
2.3.1	Strahlentherapeutische Nebenwirkungen am Ovar	113
2.3.2	Strahlentherapeutische Nebenwirkungen an den Tuben.....	115
2.3.3	Strahlentherapeutische Nebenwirkungen am Uterus.....	115
2.3.4	Strahlentherapeutische Nebenwirkungen an der hypothalamisch-/hypophysären Achse	116
2.4	GONADOTOXIZITÄT DURCH ZIELGERICHTETE THERAPIEN / IMMUNTHERAPIEN.....	117
2.5	GONADOTOXIZITÄT DURCH ENDOKRINE THERAPIEN	121
2.5.1	Endokrine Therapie bei Mammakarzinom	121
2.5.2	Gonadotoxizität einer endokrinen Therapie	122
2.5.3	Beeinträchtigung der Fertilität durch Therapiedauer	124
3	URSACHEN DER GONADOTOXIZITÄT / SCHÄDIGUNG DER REPRODUKTIVEN FUNKTION BEI MÄNNERN.....	125
3.1	SCHÄDIGUNG DER REPRODUKTIVEN FUNKTION DURCH OPERATIVE THERAPIE	125
3.2	GONADOTOXIZITÄT / SCHÄDIGUNG DER REPRODUKTIVEN FUNKTION DURCH STRAHLENTHERAPIE.....	127
3.3	GONADOTOXIZITÄT DURCH CHEMOTHERAPIE.....	128
3.4	GONADOTOXIZITÄT DURCH IMMUNTHERAPIEN / ZIELGERICHTETE THERAPIEN.....	131
4	METHODEN DER FERTILITÄTSPROTEKTION BEI MÄDCHEN UND FRAUEN.....	134
4.1	ORGANERHALTENDE OPERATIONSVERFAHREN	135
4.1.1	Borderlinetumore; Ovarial-/Tubenkarzinom.....	135
4.1.2	Zervixkarzinom	141
4.1.3	Endometriumkarzinom	149
4.2	OVARIOPEXIE UND GONADENSCHUTZ BEI BESTRAHLUNG.....	155
4.2.1	Ziele	155
4.2.2.	Operatives Vorgehen	156
4.2.3.	Ergebnisse.....	157
4.2.4.	Risiken	158
4.3	GNRH-AGONISTEN	158
4.3.1	Einleitung	158
4.3.2	Studienlage	159
4.4	KRYOKONSERVIERUNG VON UNFERTILISIERTEN OOZYTEN, VORKERNSTADIEN UND EMBRYONEN.....	163
4.4.1.	Rationale	163
4.4.2.	Kontrollierte Stimulation der Ovarien bei Krebspatientinnen zur Oozytengewinnung	164

4.4.3. Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten.....	166
4.4.4. Kryokonservierung von Vorkernzellen und Embryonen.....	169
4.5 KRYOKONSERVIERUNG VON OVARIALGEWEBE.....	171
4.5.1. Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten	171
4.5.2. Entnahme und Transport des ovariellen Gewebes	173
4.5.3. Kryokonservierung des entnommenen Gewebes	174
4.5.4. Transplantation des Gewebes	174
4.5.5. Risiko für ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung nach Transplantation ...	177
4.6 FERTILITÄTSERHALTENDE ODER FERTILITÄTS(WIEDER)HERSTELLENDE MAßNAHMEN BEI UTERUSBESTRAHLUNG.....	181
4.7 KOMBINATION FERTILITÄTSPROTEKTIVER MAßNAHMEN	182
5 METHODEN DER FERTILITÄTSPROTEKTION BEI JUNGEN UND MÄNNERN	183
5.1 KRYOKONSERVIERUNG VON EJAKULAT	184
5.2 KRYOKONSERVIERUNG VON HODENGEWEBE.....	188
5.3 GONADENSCHUTZ BEI BESTRAHLUNG	190
5.4 EXPERIMENTELLE ANSÄTZE - KRYOKONSERVIERUNG VON SPERMATOGENIALEN STAMMZELLEN.....	191
5.4.1. Kryokonservierung von spermatogonialen Stammzellen (SCC)	191
6 EMPFEHLUNGEN ZU AUSGEWÄHLTEN TUMORENTITÄTEN BEI FRAUEN	194
6.1 MAMMAKARZINOM	194
6.1.1. Beratung zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom	195
6.1.2. Schwangerschaft nach Mammakarzinom.....	196
6.1.3. Einschränkung der Fertilität durch die Systemtherapie bei Mammakarzinom .	197
6.1.4. Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie.....	198
6.1.5. Besonderheiten bzgl. Fertilitätsprotektion bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, Einschränkung der Fertilität durch endokrine Therapie	199
6.1.6. Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom	200
6.1.7. Kryokonservierung von Ovargewebe und Autotransplantation im Intervall	204
6.1.8. GnRH-Agonisten (GnRHa) bei Frauen mit Mammakarzinom	205
6.2 SOLIDE TUMORE	207
6.2.1 Sarkome	207
Beratung zur Fertilitätsprotektion bei uterinen Sarkomen	207
Beratung zur Fertilitätsprotektion bei Sarkomen (ohne uterine Sarkome).....	209
Schwangerschaft nach Diagnose und Behandlung eines Sarkoms	209
Einschränkung der Fertilität durch die Chemotherapie bei Sarkomen	210
Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie bei Sarkomen	211
Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion bei Sarkomen	211
6.2.2 Kolorektale Karzinome.....	212
Beratung zur Fertilitätsprotektion	213
Kolorektales Karzinom in der Schwangerschaft.....	214
Schwangerschaft nach kolorektalem Karzinom	215
Einschränkung der Fertilität durch die Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom.....	216
Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie beim Rektumkarzinom	217
Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion beim kolorektalen Karzinom	218
6.2.3 Analkarzinom.....	219
6.2.4 Magenkarzinom	219

6.2.5	Schilddrüsenkarzinom	220
6.2.6	Maligne Erkrankungen der Haut	221
6.3	HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN	222
6.3.1	Lymphome	222
	Hodgkin-Lymphome	222
	Non-Hodgkin-Lymphome	224
	Fertilitätserhaltende Maßnahmen	225
6.3.2	Leukämien	227
	Akute lymphatische Leukämie (ALL)	227
	Akute myeloische Leukämie (AML)	230
	Chronische myeloische Leukämie (CML)	232
6.3.3	Stammzelltransplantation	233
7	EMPFEHLUNGEN ZU AUSGEWÄHLTEN TUMORENTITÄTEN BEI MÄNNERN	235
7.1	HODENTUMORE	235
7.2	SOLIDE TUMORE	240
7.3	HÄMATOLOGISCHE NEOPLASIEN	243
8	MALIGNE ERKRANKUNGEN IM KINDES- UND JUGENDALTER	249
8.1	KINDERWUNSCH UND RATE VON FERTILITÄTSSTÖRUNGEN	249
8.2	RISIKOFAKTOREN FÜR FERTILITÄTSSTÖRUNGEN	249
8.3	AUFLÄRUNG UND BERATUNG	251
8.4	NACHKOMMENGESUNDHEIT	252
8.5	KOSTENÜBERNAHME	252
8.6	MONITORING	253
8.7	PUBERTÄTSINDUKTION UND HORMONERSATZTHERAPIE	254
8.8	BESONDERHEITEN DER FERTILITÄTSPROTEKTION	255
9	PSYCHOLOGISCHE UND ETHISCHE ASPEKTE DES FERTILITÄTSERHALTS	257
9.1	BEDEUTUNG DER ERKRANKUNG FÜR DIE FERTILITÄT	258
9.2	MÖGLICHER BENEFIT VON PSYCHOLOGISCHER UNTERSTÜTZUNG UND BERATUNG	258
9.3	AUSWAHL VON PATIENTINNEN FÜR PSYCHOLOGISCHE UNTERSTÜTZUNG UND BERATUNG	259
9.4	PRAKТИSCHE ASPEKTE DER BERATUNG	260
9.5	ETHISCHE ASPEKTE	262
9.6	FORSCHUNGSDEFIZITE	264
10	NACHBEOBACHTUNG	264
10.1	NACHBEOBACHTUNG FRAUEN	264
10.2	NACHBEOBACHTUNG MÄNNER	267
V.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	271
VI.	TABELLENVERZEICHNIS	272
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	274

I. Vorwort

Die 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 geebnet. Aufgrund der Optimierung der medikamentösen, systemischen (Chemotherapie, zielgerichtete 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 (die Autorenschaft bittet zu berücksichtigen, dass sich diese S2k Leitlinie auf eine Geschlechterzuordnung in weiblich und männlich beschränkt) mit dem möglichen Einhergehen eines Verlustes der Keimzellen. Die mögliche gonadale Schädigung hängt dabei vor allem vom Alter der/des Patient*in (höheres Alter bedeutet höheres Risiko zum Fertilitätsverlust), der Art, der Dosis und der Dauer der medizinischen Therapie und/oder 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 therapiebedingte Infertilität.

Die Konzepte zum Erhalt der Fertilität und die Beratung darüber müssen gemäß den Vorgaben für zertifizierte onkologische Zentren integraler Bestandteil onkologischer Behandlungen von Präpubertären oder Patient*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 dieser S2k-Leitlinie ist es, Handlungsempfehlungen für die Beratung und den Einsatz von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei präpubertären Mädchen und Jungen sowie für Patient*innen im reproduktiven Alter unter Berücksichtigung ihrer Lebensumstände, der geplanten onkologischen Therapie und ihres individuellen Risikoprofils zu geben. Die Leitlinie soll es den behandelnden Ärzt*innen im klinischen Alltag ermöglichen, die zur Verfügung stehenden Maßnahmen des Fertilitätserhalts mit den Patient*innen 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 Ärzt*innen - sollen sich in ihrem Vorgehen an der Leitlinie orientieren.

Gemeinsam mit der/dem Patient*in können anhand des onkologischen Risikoprofils fertilitätserhaltende Maßnahmen besprochen und die geeigneten Optionen ausgewählt und durchgeführt werden.

Eine Schwierigkeit 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 Patient*innen zu gewährleisten. Es besteht weiterhin großer Forschungsbedarf, um in einer zukünftigen Überarbeitung die Erkenntnisgrundlage zu verbessern; wir sind alle aufgefordert, hier kontinuierlich weiter an einer systematischen Datensammlung zu arbeiten.

Stellvertretend für die Leitlinienautor*innen, Mandatsträger*innen und die beteiligten Fachgesellschaften in alphabetischer Reihenfolge

Dr. Dunja Baston-Büst
(DGRM)

Prof. Ralf Dittrich
(DGGG)

Prof. Sabine Kliesch
(DGU)

PD Dr. Laura Lotz
(DGGG)

PD Dr. Andreas Schüring
(DGRM)

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2024-09-01

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

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

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58-60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

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

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

c/o studio12 gmbh

Kaiser-Josef-Straße 9

6020 Innsbruck

oeggg@oeggg.at

<https://oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

gynécologie suisse SGGG

Altenbergstrasse 29

Postfach 686

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

www.sggg.ch

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)

Weiβdornweg 17

35041 Marburg

Telefon: +49 (0) 64 20 93 444

geschaefsstelle@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 den Präsidenten der DGGG

Prof. Dr. med. Gert Naumann

Helios Klinikum Erfurt

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Nordhäuser Straße 74

D-99089 Erfurt

In Repräsentanz durch die Präsidentin der SGGG

Dr. med. Claudia Canonica

Frauenklinik Ente Ospedaliero Cantonale Via officina 3 Friedbühlstrasse 19

CH-6500 Bellinzona

In Repräsentanz durch die Präsidentin der OEGGG

Prof. Dr. med. Bettina Toth

Medizinische Universität Innsbruck

Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

In Repräsentanz durch die DGRM

Prof. Dr. med. Barbara Sonntag

amedes MVZ Hamburg GmbH

Mönckebergstraße 10

D-20095 Hamburg

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

Die hier genannten Koordinator*innen haben maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung, -evaluierung und -publikation beigetragen.

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

Dr. rer. nat. Dunja Baston-Büst (DGRM)

Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf (UniKiD)

Universitätsklinikum Düsseldorf

Moorenstrasse 5

D-40225 Düsseldorf

Telefon: +49 (0) 0211 81 08110

Fax: +49 (0) 0211 81 16787

dunja.baston-buest@med.uni-duesseldorf.de

<https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-frauenheilkunde-und-geburtshilfe/unsere-zentren-spezialabteilungen/unikid-kinderwunsch>

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)

Klinik für Andrologie

Centrum für Reproduktionsmedizin und 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

Sabine.kliesch@ukmuenster.de

www.andrologie.ukmuenster.de

PD Dr. med. Laura Lotz (DGGG)

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

PD Dr. med. Andreas Schüring (DGRM)

MVZ KITZ Regensburg GmbH

Hemauerstraße 1

93047 Regensburg

Telefon: +49 (0) 941 992577-0

Fax: +49 (0) 941 992577-23

aschuering@kitz-regensburg.de

www.kitz-regensburg.de

sowie Medizinische Fakultät Universität Münster

Journalistische Anfragen sind an die Herausgeber*innen dieser Leitlinie oder alternativ an die Leitlinienkommission zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführende und/oder koordinierende Leitlinienautor*innen:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Dr. rer. nat. Dunja Baston-Büst	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM)
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. Laura Lotz	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
PD Dr. med. Andreas Schüring	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM)

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisationen / Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter*innen für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet)

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
AG PRIO der DKG
Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Endoskopie e.V. (AGE)
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)
Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung (BKID)
Berufsverband der Frauenärzte e.V
Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V. (BRZ)

**DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/
AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/
Organisation/Verein**

Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)

Deutsche Gesellschaft für Dermatologie e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)

Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Fertiprotekt Netzwerk e.V.

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG)

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft Andrologie SAGA

Frauenselbsthilfe Krebs e. V.

AG Radiologische Onkologie (ARO)

Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten E.V. (BVDST)

Die Moderation der Leitlinie wurde dankenswerterweise von Dr. Cathleen Muche-Borowski (AWMF-zertifizierte Leitlinienberaterin/-moderatorin) übernommen.

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Frauenselbsthilfe Krebs e.V.

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautor*innen (alphabetisch geordnet):

Autor*in Mandatsträger*in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaften/ Organisationen/Vereine
PD Dr. med. Balcerek, Magdalena	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Bartsch, Brigitta	Frauenselbsthilfe Krebs e. V.
Dr. rer. nat. Baston- Buest, Dunja	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Dr. med. MaHA Baumann, René	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten E.V. (BVDST) AG Radiologische Onkologie (ARO)
Prof. Dr. med. Beckmann, Matthias	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Dr. med. Behringer, Karolin	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Prof. Dr. med. Borgmann- Staudt, Anja	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
PD Dr. med. Böttcher, Bettina	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF)
PD Dr. med. Corradini, Stefanie	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) AG Radiologische Onkologie (ARO)
Dr. med. Cremer, Wolfgang	Berufsverband der Frauenärzte e.V
Prof. Dr. med. Dinkel, Andreas	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
Dr. med. Diesch, Tamara	Expertin

Autor*in Mandatsträger*in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaften/ Organisationen/Vereine
Prof. Dr. rer. nat. Dittrich, Ralf	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Frenz, Stefanie	Frauenselbsthilfe Krebs e. V.
Prof. Dr. med. Germeyer, Ariane	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF)
Prof. Dr. med. Goeckenjan, Maren	Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.
Dr. med. Hepp, Vera	Fertiprotekt Netzwerk e.V.
Prof. Dr. med. Hetzer, Franc	Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)
PD Dr. med. Jarisch, Andrea	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Prof. Dr. med. Kentenich, Heribert	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.
Prof. Dr. med. Kliesch, Sabine	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)
PD Dr. med. Knuth, Ulrich A.	Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V. (BRZ)
Prof. Dr. med. Korell, Matthias	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Endoskopie e.V. (AGE)
Prof. Dr. med. Köhn, Frank-Michael	Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA); Deutsche Gesellschaft für Dermatologie e.V. (DDG)
Dr. rer. nat. Bender- Liebenthron, Jana	Fertiprotekt Netzwerk e.V.
Prof. Dr. med. Lindel, Katja	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten E.V. (BV DST) AG Radiologische Onkologie (ARO)
Dr. med. Gloria Sarah Leszinski	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
PD Dr. med. Lotz, Laura	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. med. Lux, Michael	Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Autor*in Mandatsträger*in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaften/ Organisationen/Vereine
Dr. med. Meißner, Julia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Prof. Dr. med. Micke, Oliver	AG PRlo der DKG
PD Dr. med. Müller, Alexander	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft Andrologie SAGA
Prof. Dr. med. Nawroth, Frank	Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V. (BRZ)
PD Dr. rer. nat. Nordhoff, Verena	Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V. (AGRBM)
Prof. Dr. med. Oppelt, Patricia	Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.
Prof. Dr. med. Reisch, Nicole	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Dr. med. Reiser, Elisabeth	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG)
Dr. med. Reschke, Felix	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)
Prof. Dr. med. Rink, Andreas	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)
Dr. med. Alexander Sahi	Deutsche Gesellschaft für Andrologie(DGA)
Prof. Dr. med. Sänger, Nicole	Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V. (BRZ)
PD Dr. med. Schüring, Andreas	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
PD Dr. med. Armin Soave	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Dr. med. Roxana Schwab	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Dr. med. Sigg, Christian	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft Andrologie SAGA
Dipl. DOK Sikora, Meike	Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung (BKID)
Dr. med. Tauchert, Sascha	Berufsverband der Frauenärzte e.V
Dr. phil. Thorn, Petra	Expertin
Prof. Dr. med. Weberschock, Tobias	Deutsche Gesellschaft für Dermatologie e.V. (DDG)

Autor*in Mandatsträger*in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaften/ Organisationen/Vereine
Prof. Dr. med. Pauline Wimberger	Expertin
Prof. Dr. sc. hum. Wischmann, Tewes	Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung (BKID)
PD Dr. med. Würstlein, Rachel	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)
Prof. med. von Wolff, Michael	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

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

Tabelle 5: Weitere nicht beteiligte Fachgesellschaften (alphabetisch geordnet) usw.

Bundesverband Deutscher Pathologen e.V
Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland (BNGO)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)
Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft e.V. (DGSMTW)
Klinische Forschergruppe für Reproduktionsmedizin

Leitlinienkommission

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG



Stand: Januar 2025

<https://www.dggg.de/leitlinien>

© DGGG, SGGG und OEGGG 2025

<https://www.dggg.de/leitlinien>

Leitlinienprogramm-Beauftragte der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

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

Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Moorenstr. 5

D-40225 Düsseldorf

<https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-frauenheilkunde-und-geburtshilfe>

Leitlinienprogramm-Koordinator der DGGG

PD Dr. med. Paul Gaß

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Flemmingstraße 4

D-9116 Chemnitz

<https://www.klinikumchemnitz.de/kliniken-bereiche/kliniken/frauenheilkunde-und-geburtshilfe>

Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramms der DGGG, OEGGG und SGGG

Standort Düsseldorf: Dr. Christiane Leidinger Dr. Bianca Behrens Universitätsklinikum Düsseldorf Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Standort Erlangen: Christina Meixner Universitätsklinikum Erlangen Frauenklinik Telefon: +49 9131 85-44063 Telefax: +49 9131 85-33951	Standort Berlin: Melanie Herberger Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften
--	---	--

Leitlinienprogrammbeauftragte der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. Brigitte Leeners

Universitätsspital Zürich

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Müller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Theodor-Kocher-Haus

Friedbühlstrasse 19

CH-3010 Bern

Leitlinienprogrammbeauftragte der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Währinger Gürtel 18–20

AT-1090 Wien

Prof. Dr. med. Bettina Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Finanzierung

Das DGGG-Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 5000 Euro. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen, Literaturrecherchen, Methodikern, Konsensuskonferenzen usw. Die DGU unterstützt das Leitlinienprojekt durch die Einbindung von UroEvidence in die Literaturrecherche für diese Leitlinie. Die finanzierenden Organisationen haben keinen direkten Einfluss auf die Leitlinienerstellung genommen.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist das Journal *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 Journal *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-082>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournals 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, May 2025). <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 Interessengruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 2.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenerklärung** aller Autor*innen nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabellen (S2e/S3) eingefordert und wird

mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Leitlinienreport mehr.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautor*innen und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in dem 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 Autor*innen 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 Autor*innen als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autor*innen 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.

Wir haben das Gender-Sternchen * an die männliche Endung angehängt, um deutlich zu machen, dass Männer, Frauen, trans-, intersexuelle und non-binäre Personen gemeint sind.

Zur Wahrung von sprachlicher Geschlechtergerechtigkeit, die Männer, Frauen, trans-, intersexuelle und non-binäre Personen einschließt, wird das Gendersternchen verwendet. In Fällen von komplexeren Ausdrücken mit vorausgehenden Adjektiven oder Pronomina wird jedoch aus Gründen der besseren Lesbarkeit darauf verzichtet. Generische Maskulina und deren Komposita, wie z.B. „Patienten“ und „Patientenzielgruppe“, „Autorenschaft“ oder „Urheberrecht“, gelten dann für alle Geschlechterkategorien.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt 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*innen aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Herstellerfirmen 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

ABVD	Docorubicin, Bleomycin, 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, Procarbazin, Prednison
BEAM	CNU, Etoposid, Ara-C und Melphalan
BOT	Borderlinetumor
CCNU	Lomustin (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea)
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
ChIVPP/EVA hybrid	Chlorambucil, Vinblastin, Procarbazin, Prednisolon/Etoposid, Vincristine, doxorubicin
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
CML	Chronische myeloische Leukämie
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon
d.h.	das heißt
DIR	Deutsches IVF-Register
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
ESD	effektive sterilisierende Dosis

EURAMOS*	Protokoll zur Osteosarkom-Therapie: Methotrexat, Cisplatin und Doxorubicin
EuroEwing	Protokoll zur Ewing-Sarkom-Therapie: Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid, Actinomycin D und Cyclophosphamid
FDA	Food und Drug Administration
FOLFOX	Folinsäure (Leucovorin), 5-Fluorouracil, Oxaliplatin
FSH	Folikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormon
GnRHa	Gonadotropin-Releasing-Hormon- Agonisten
Gy	Gray
HCG	humanes Choriongonadotropin
HL	Hodgkin-Lymphom
ICI	Immuncheckpoint Inhibitoren
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IVF	In-vitro-Fertilisation
LEEP	Loop Electrical Excision Procedure
LGR	Lebendgeburtenrate
LH	luteinisierendes Hormon
LJ	Lebensjahre
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
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
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerasen
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin
PN	Pronukleus
POI	Prämature Ovarialinsuffizienz
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie

RLA	Retroperitoneale Lymphadenektomie
RTR	Residualtumorresektion
SCC	Spermatogonialen Stammzellen
SD	Standard deviation
SNB	Sentinel-Node-Biopsie
SZT	Stammzelltransplantation
TAC	Docetaxol, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid
T-DM1	Trastuzumab-Emtansin
TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
TESE	testikulärer Spermienextraktion
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
IUP	Intrauterinpessar
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*in eine sehr belastende Situation. Daher müssen Konzepte zum Erhalt der Fertilität und die Beratung darüber integraler Bestandteil onkologischer Behandlungen von Präpubertären oder Patient*innen im reproduktiven Alter sein.

Allerdings fühlen sich Patient*innen bezüglich des drohenden Fertilitätsverlustes und der Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes oft nicht genügend informiert. Im Bereich des Fertilitätserhaltes ist eine Flut an Informations- und Aufklärungsmaterialien erhältlich, deren Qualität überwiegend als unzureichend zu bewerten ist.

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

Änderungen/Neuerungen

Zur Leitlinienversion 1.0 ergaben sich seit Gültigkeitsbeginn folgende inhaltliche oder redaktionelle Änderungen:

- ⌚ Überarbeitung der Hintergrundtexte und Empfehlungen vor dem Hintergrund einer systematischen Literaturrecherche nach einem definierten Algorithmus und einer aktuellen Literaturrecherche durch die Kapitelautoren.

Fragestellung und Ziele

Die Zielorientierung der Leitlinie beinhaltet Handlungsempfehlungen für die Beratung und Anwendung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei Präpubertären und Patient*innen im reproduktiven Alter unter Berücksichtigung ihrer Lebensumstände und ihres Risikoprofils. Die Leitlinie soll zur Unterstützung der Einbindung der Patient*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 Patient*innen erhöht werden.

Versorgungsbereich

- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Ambulanter Versorgungssektor

Patient*innenzielgruppe

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

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an alle Ärzt*innen und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der ambulanten und/oder stationären Versorgung von Patient*innen, die einer gonadotoxischen Therapie bedürfen, befasst sind.

- ➲ Hier sind vor allem zu nennen: Gynäkologen, Reproduktionsmediziner, Andrologen, Urologen, Onkologen, Radioonkologen, Pädiater, Psychoonkologen.
- ➲ Interessensvertretung der Frauen und Männer (Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)

Des Weiteren zur Information für:

- ➲ Allgemeinmediziner, Pathologen, Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände,
- ➲ 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.

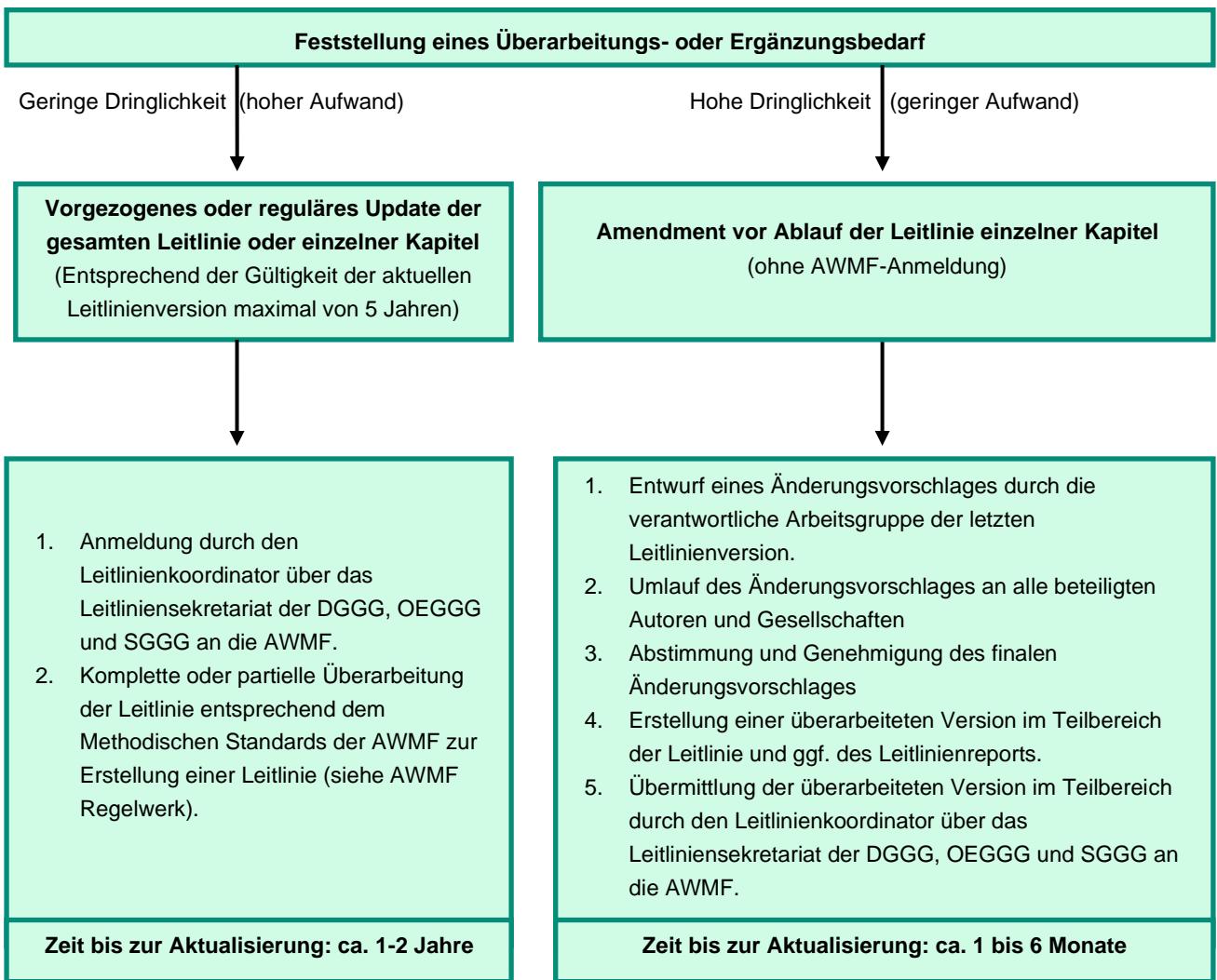
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

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 Mai 2025 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 19.05.2025 bis 18.05.2030. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

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 federführenden Autor*innen der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission.

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/des Patient*in an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welchen Sie in Kapitel Leitliniendokumente finden. Spezifische Qualitätsindikatoren wurden nicht benannt.

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 2.0) 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“. 2. Auflage 19.11.2020.

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

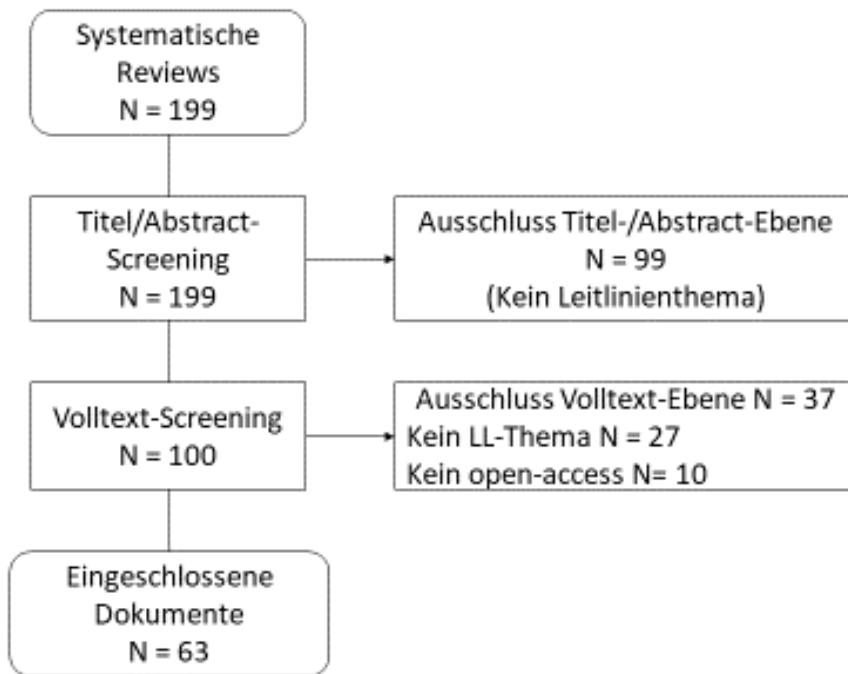
Literaturrecherche

Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, wurde keine strukturierte Literaturrecherche mit Beurteilung des Evidenzgrads durchgeführt. Es wurde dennoch eine systematisierte Literaturrecherche durch UroEvidence im November 2023 in PubMed und Cochrane nach einem definiertem Algoritmus durchgeführt. Es wurden Publikationen der letzten fünf Jahre mit folgendem MeSH Terms berücksichtigt:

("infertility"[MeSH Terms] OR ("infertility") or ("sterility") or "fertility"[MeSH Terms] OR ("fertility")) AND ("preservation, biological"[MeSH Terms] OR ("preservation") OR "cryopreservation"[MeSH Terms] OR ("cryopreservation") or ("freez*") or "reproductive medicine"[MeSH Terms] or "reproductive techniques"[MeSH Terms] or ("assisted reproduct*") or ("reproductive medicine") or ("reproductive technique*") or ("reproductive technolog*")) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] or ("neoplasm*") or ("cancer*") or ("carcinoma") or ("oncolog*") or ("chemotherap*")) Filters: Systematic Review, in the last 5 years, Humans, English, German.

Anschließend erfolgte durch das Leitliniensekretariat ein Screening der Abstracts. Ausgeschlossen wurden Publikationen, die kein systematisches Review, keine Metaanalyse oder randomisierte, kontrollierte Studie darstellten, in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch verfasst waren und kein Volltext bzw. Duplikat verfügbar

war. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht. Ein entsprechendes Flussdiagramm zur Literaturrecherche ist folgend dargestellt:



Die eingeschlossenen Dokumente wurden zur Erstellung der Kapitel den Mandatsträger*innen zur Verfügung gestellt. Falls bestimmte Fragestellungen mit den Dokumenten nicht zu beantworten waren oder es relevante ältere oder jüngere Studien gab, wurden diese von den Autoren der Kapitel bedacht.

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 nichtzutreffenden 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

Tabelle 8: Graduierung von Empfehlungen

(englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care. 2010)

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must / must not
Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
Open recommendation with limited binding character	may / may not

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet.

Konsensusfindung –und Konsensusstärke

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

Tabelle 9: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik Konsensusstärke		Prozentuale Übereinstimmung			
+++	Starker Konsens	Zustimmung von Teilnehmer*innen	>	95%	der
++	Konsens	Zustimmung von Teilnehmer*innen	>	75-95%	der
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von Teilnehmer*innen	>	50-75%	der
-	Kein Konsens	Zustimmung von Teilnehmer*innen	<	51%	der

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 Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Leitlinienreport

Als Koordinator*innen zur Leitlinienerstellung wurden Frau Dr. rer. nat. Dunja Baston-Büst (Düsseldorf, DGRM), Herr Prof. Dr. rer. nat. R. Dittrich (Erlangen, DGGG), Frau Prof. Dr. med. S. Kliesch (Münster, DGU), Frau PD. Dr. med. Laura Lotz (Erlangen, DGGG) und Herr PD. Dr. med. Andreas Schüring (Münster, DGRM) benannt. Die Aktualisierung der Leitlinie wurde am 04.05.2022 durch den Leitlinienbeauftragten 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. 46 Mandatsträger*innen und Stellvertreter*innen wurden durch ein schriftliches Mandat als Fachvertreter über die Vorstände der beteiligten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften/AGs benannt.

Aus zeitökonomischen und finanziellen Gründen erfolgte die Kommunikation innerhalb der Leitliniengruppe überwiegend elektronisch.

In einer Eröffnungsbesprechung per Zoom-Konferenz wurde das Leitlinienprojekt allen Mandatsträger*innen und Stellvertreter*innen vorgestellt. Hierbei wurde das Inhaltsverzeichnis durchgegangen und um das Kapitel Nachsorge ergänzt. Es wurden die Mandatsträger*innen und Stellvertreter*innen um die Abgabe der Bearbeitungswünsche der jeweiligen Kapitel und der Interessenkonflikte gebeten. Die Angaben in den COI-Erklärungen wurden von den Koordinator*innen vorbesprochen, auf der Konsensuskonferenz am 17.04.2024 vorgestellt, diskutiert und angenommen.

Zur Überarbeitung der einzelnen Kapitel wurden von den Leitlinien-Koordinator*innen alle Mandatsträger*innen um Mithilfe gebeten, sowie Kolleg*innen, die auf dem entsprechenden Gebiet besonders aktiv sind, hinzugezogen. Grundlage des Leitlinientextes bildeten die Literaturrecherche und die Expertise der jeweiligen Autor*innen. Für die gynäkologischen Tumoren (maligne Ovarialkarzinome, das Zervixkarzinom und das Endometriumkarzinom) existieren bereits S3-Leitlinien. Um keine Diskrepanzen zwischen diesen Leitlinien zu haben, wurden die entsprechenden Statements, Empfehlungen und Hintergrundtexte aus der Sk3-Leitlinie in die S2k-Leitlinie übernommen, um dem Leser die Möglichkeit zu geben, die verschiedenen Tumorentitäten auch hier einheitlich dargestellt zu bekommen.

Durch die Koordinator*innen wurde ein Manuscript, bestehend aus den einzelnen durch die jeweiligen Expert*innen verfassten Kapiteln mit den dazugehörigen Statements und Empfehlungen, erstellt und im Layout redaktionell vereinheitlicht. Das Manuscript wurde mehrfach an alle Mitglieder zur Diskussion / Korrektur des Leitlinienkommittees zirkuliert.

Die Statements und Empfehlungen wurden in insgesamt drei Konsensuskonferenzen interdisziplinär abgestimmt, die von der AWMF zertifizierten, unabhängigen Leitlinienberaterin Frau Dr. Cathleen Muche-Borowski moderiert wurden.

Im Vorfeld erfolgte online eine Vorabstimmung 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 17.04.2024 (in der Repräsentants der DGGG in Berlin und per Zoom), 12.06.2024 (per Zoom) und 17.07.2024 (per Zoom) 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
- Rundgemalte Fassung Leitlinienmanuskript und Statements sowie Empfehlungen

Ablauf:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch die Moderatorin
- Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jeder Empfehlung, 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 PD Dr. med. L. Lotz in das „Template“ zur Leitlinienerstellung eingearbeitet. Da nicht alle Mandatsträger*innen und Autoren*innen der Leitliniengruppe bei allen drei Konsensustreffen teilnehmen 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.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

An alle Teilnehmer*innen an der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnahme an Konsensusprozessen wurde das „AWMF-Formular zur Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 1.11.2020 verschickt. Diese wurden von den federführenden Leitlinienautor*innen zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei. Die Angaben in den COI-Erklärungen wurden durch alle fünf Koordinator*innen (Baston-Büst, Dittrich, Kliesch, Lotz, Schürring) gesichtet und vorbesprochen, sowie durch die Leitlinienkoordinatorin Dr. Lotz zusammengefasst. Eine Fremdbewertung der Interessenkonflikte erfolgte im Rahmen der Gruppendiskussion anhand der Zusammenfassung der COI-Erklärungen. Zur Bewertung wurde die untenstehende Tabelle der Empfehlung der AWMF-Kommission Leitlinien verwendet. Anhand der Kriterien der Tabelle wurden alle Interessenkonflikte der Teilnehmer*innen als nicht relevant eingestuft und durch die unabhängige Moderation als ausreichender Schutz vor Verzerrung angesehen, sodass ein Ausschluss eines/einer Autor*in oder Mandatsträger*in von der Leitlinienarbeit und den Abstimmungen nicht erfolgen musste.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden. Die Kategorien gering/moderat/hoch wurden von den Koordinierenden in Rücksprache mit der methodischen AWMF-Beraterin festgelegt.

Es wurden keine direkten finanziellen Interessenkonflikte festgestellt in Bezug auf Vorträge (geringer IK) oder Gutachtertätigkeit bzw. bezahlte Forschungstätigkeit (moderater IK) für Firmen die im Zusammenhang mit der Leitlinie stehen. Auch wurden keine Patente oder Aktien (hohe IK) für solche Firmen identifiziert. Die finanzierenden Organisationen haben keinen direkten Einfluss auf die Leitlinienerstellung genommen.

Ausprägung Interessenkonflikt	Umstände für diese Kategorie	Konsequenz
Kein	-	-
Gering*	Einzelne Vorträge finanziert von der Industrie	Limitierung von Leitungsfunktion insgesamt (Koordination, ggf. Peer) oder für die thematisch befasste AG (Leitung, ggf. Peer)
Moderat*	Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wissenschaftlichen Beirat/als Gutachter*in Managementverantwortung industriefinanzierte Studie(n) Federführung bei <u>Fort-</u> /Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung bzw. für eine bestimmte Methode Regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen Aktienbesitz einzelner Firmen	wie bei gering und Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Hoch*	Eigentumsinteresse Arbeitsverhältnis bei der Industrie Hoher Aktienbesitz einzelner Firmen	wie bei gering und moderat und Keine Teilnahme an thematisch relevanten Beratungen und keine Abstimmung

* Gewertet werden in Bezug auf finanzielle Interessenkonflikte persönliche Zuwendungen sowie institutionelle Zuwendungen mit Entscheidungsverantwortung

Tabelle 10: Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med. Balcerék, Magdalena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: PanCare Network, Mitglied: GPOH Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Mitglied: DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Wissenschaftlic he Tätigkeit: Infertility as a late-effect following childhood cancer	COI: keine keine
Bartsch, Brigitta	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: FSH	COI: keine keine
Dr. rer. Nat. Baston-Büst, Dunja	DFG	Nein	Irvine Scientific Ferring	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGRM, Wissenschaf tliche	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Embryo maternale Kommunikati on Fertilitätserh alt Endometrios e Embryologie, Klinische Tätigkeit: Embryologie Fertilitätserh alt
Dr. med. MaHA Baumann, René	Verein zur Schlichtung in Arzthaftungs -fragen	Merck, Healthcare Germany	Merck, Healthcare Germany, AstraZeneca GmbH, DEGRO	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, ESTRO, ASCO, ASTRO, BVDST (Stell. Vorsitzender , Zertifizierun

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
						gskommissio n HAEZ		
Prof. Dr. med. Beckmann, Matthias	Nein	Nein	Böblinger Mai Symposium, Med 1, Erlangen, Post ASCO, CPF CryoProtecti on GmbH, MedConcept, Gyn/GH aktuell Stuttgart, Referent SWBC- Jahrestagun g, DGGG, CPF CryoProtecti on GmbH, Bayerische Landesärzte	Nein	Novartis, IFG GmbH, Odonate Therapeutics , AstraZeneca , Medivation, Immunomedi cs, Roche, Boehringer Ingelheim, Novartis, Iovance Biotherapeut ics, MSD, Seattle Genetics, Therawis, Daiichi Sankyo, Novartis, Immunomedi cs, GBG, MSD,	Nein	Mitglied: Vorsitzender Zertifizierun gskommissio n Gynäkologis cher Krebszentre n (DKG), Mitglied: Mitglied Zertifizierun gskommissio n von Brustzentren der DKG/DGS, Mitglied: Vorsitzender der Leitlinienko mmission der DGGG, Mitglied:	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		kammer,		AstraZeneca , Daiichi Sankyo, Roche, IFG, WSG, MSD, Onco Medical Consult GmbH, Novartis, GBG, TU München, Roche, Daiichi Sankyo/ AstraZeneca , neoMono, IFG GmbH, Lilly, Lilly, IFG, TRIO, MSD Sharp and Dohme GmbH, Roche, GSK, AstraZeneca		Vorsitzender des Tumorzentru ms der Universität Erlangen- Nürnberg, Mitglied: Direktor des Comprehensi ve Cancer Center Erlangen, Mitglied: Vorsitzender der Zertifizierun gskommissio n Familiärer Brust- und Eierstockkre bs (DKG), Wissenschaf tliche Tätigkeit: Erarbeitung von	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				, Biotest AG		molekularen Erkenntnis- sen aus translational- en Forschungs- ansätzen, Wissen- schaftliche Tätigkeit: Versorgungs- forschung zur Integration von Leitlinien bzw. Qualitätsindi- katoren in zertifizierte Studieneinh- eiten, Wissen- schaftliche Tätigkeit: Leiter der klinischen	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Prüfung bei multizentris- chen Studien mit translational- en Forschungs- ansätzen, Klinische Tätigkeit: Präzisionsme- dizin, Persönliche Beziehung: Institut für Frauengesun- dheit GmbH, Erlangen, Persönliche Beziehung: German Genomics GmbH, Erlangen	

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. med. Behringer, Karolin	Nein	Nein	TAKEDA, TAKEDA	TAKEDA	Nein	Nein	Nein	COI: keine keine
Prof. Dr. med. Borgmann- Staudt, Anja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPOH Mitglied und Mandatsträg erin Fertilität PanCare Mitglied und Sprecherin Fertilität, Wissenschaf tliche Tätigkeit: Fertilität kinderonkolo gischer Patienten, Nachkomme ngesundheit, Langzeitna hsorge, Klinische	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
						Tätigkeit: Pädiatrie m.S. Onkologie und Hämatologie , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Mit - Aufbau Modellstudie ngang Charité - Universitäts medizin Berlin u.a. Seminar iatrogene Fertilitätsstö rungen		
PD Dr. med. Böttcher, Bettina	Nein	Organon	Jenapharm, pikoe Plattform für interdisziplin äre Kinder- und	omnimed gyn/ pädiatrie, Verlag Österreich, Thieme	Bayer	-	Mitglied: Akademie Ethik in der Medizin DGGG Deu.	CoI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Jugendgynäkologie Österreich, OEGGG Akademie, FOMF, Novartis, stream up, azw, Merck	Verlag, Elsevier/Thieme, Deutsches Ärzteblatt, Springer			Gesellschaft für Psychosomatik in der Frauenheilkunde ESHRE IPPNW AG Kinder- und Jugendgynäkologie pikoe Deutsche Menopausegesellschaft DGGEF (Vorstandsmitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: zyklusabhängige Erkrankungen Fertilitätspro	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						<p>tektion Ethische Aspekte (Liste der Publikationen n--> separat) , Klinische Tätigkeit: Kinderwunsch Hormonelle Abklärungen Fertilitätspro tektion Kinder- und Jugendgynäk ologie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Federführun g Leitlinie Nicht- hormonelle Kontrazeptio n ,</p>	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
							Persönliche Beziehung: -	
PD Dr. med. Corradini, Stefanie	Nein	Viewray	Viewray, Elekta, Brainlab	Nein	Brainlab, Viewray, DFG, MSD	Nein	Mitglied: DEGRO, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Senologie, Mitglied: Deutsche Krebsgesells chaft (AGO ARO), Mitglied: Bayerisches Zentrum für Krebsforsch ung (Studiengrup pe Mammakarzi nom, Studiengrup pe Endokrine	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						und neuroendokri- ne Tumoren), Mitglied: ESTRO, Mitglied: EORTC, Wissen- schaftliche Tätigkeit: moderne Strahlenther- apie-techniken (SBRT, Radiochirurgie, Bildführung, SGRT und online adaptive Strahlenther- apie) und die Behandlung verschiedener	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
							Tumorentität en, Klinische Tätigkeit: gynäkologisc he Tumoren, Mammakarzi nom, Leberumore n, Pankreastum oren, Neuroonkolo gie, Dermatoonk ologie	
Dr. med. Cremer, Wolfgang	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVF Berufsverba nd der Frauenärzte e.V.(Landes vorsitzender Hamburg) 2006– 15.09.2022 BVF	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Berufsverba nd der Frauenärzte e.V.(Mitglied) DEGUM Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (Mitglied – 31.12.2022) Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. (Mitglied- 31.12.2022) DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Geburtshilfe e.V. (Mitglied – 31.12.2022) DGPBM Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedi- zin (Mitglied – 31.12.2022) DSGGG Deutsch- Spanische Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie e.V. (Vorstandsm itglied bis 15.08.2023) Europäische Gesellschaft	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						für Gynäkologie und Geburtshilfe DeutschFran zösischer Sprache e.V. (Mitglied) Geburtshülfli che Gesellschaft zu Hamburg (Schriftfüre r) , Wissenschaf tliche Tätigkeit: Keine, Klinische Tätigkeit: Frauenarztr axis, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Als	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Landesvorsit zender Hamburg des BVF Organisation von Fortbildungs veranstaltun gen, Gynäkologen Tag Hamburg, Persönliche Beziehung: Keine	
Dr. med. Diesch, Tamara	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein COI: keine keine
Prof. Dr. med. Dinkel, Andreas	Nein	Nein	IFT- Gesundheits förderung, AIM - Arbeitsgemei nschaft	Deutsches Ärzteblatt	Nein	Nein	Mitglied: AG für Psychoonkol ogie (PSO) in der DKG; Vorstandsmit glied, COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Interdisziplin äre Medizin			Mitglied: Mitglied International Psychooncol ogy Society (IPOS); Mitglied der Interessengr uppe "Fear of Cancer Recurrence", Mitglied: Mitglied Deutsches Kollegium für Psychosoma tische Medizin (DKPM), Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						(DGMP), Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychothera pie, Mitglied: Leiter AG Psychoonkol ogische, Palliative und Supportive Versorgung des CCC München, Mitglied: Stellvertreter	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Sprecher Projektgrupp e Psychoonkol ogie am Tumorzentru m München (TZM), Wissenschaf tliche Tätigkeit: Psychoonkol ogie - psychische Belastung von Krebspatient en und psychoonkol ogische Versorgung, Klinische Tätigkeit: Psychoonkol ogischer Konsiliar- und	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Liaisons t Psychoonkol ogische Ambulanz	
Prof. Dr. rer. nat. Dittrich, Ralf	Bayerisches Staatsminist erium für Gesundheit und Pflege	Nein	Lilly	Nein	Roche Advanced Tissue Sciences, Amgen, CPF Cryoprotecti on, Cryo- Tech, BB- Biotech	Mitglied: Mandatsträg er in diversen Leitlinien, Mitglied in Fachgesellsc haften, z.B. DGGG, DGRM, BGGF, AgRBM, Eshre, ect., Mitglied im wissen schaft lichen Beirat der Deutschen Stiftung junge	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Erwachsene mit Krebs und des Kompetenz zentrums Kinderwuns ch., Wissenschaf tliche Tätigkeit: wissenschaft liche Arbeiten zu Themen der Frauengesun dheit, Klinische Tätigkeit: Reproduktio nsmedizin, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Universitäts dozent	

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Frenz, Stefanie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Frauenselbst hilfe Krebs Bundesverba nd e.V. (Patientenve rtreterin), Wissenschaf tliche Tätigkeit: Mitglied des Patientenbei rats WTZ (stellvertrete nde Sprecherin)	COI: keine keine
Prof. Dr. med. Germeyer, Ariane	Nein	Ferring, Gedeon Richter, Gedeon Richter, Novartis, HEREA BOard	Merck Serono (Vortrag), Medea GmbH, Gedeon Richter, Ferring GmbH	Forum Sanitas, Forum Sanitas	Nein	Keine relevanten Beiträge	Mitglied: Fertiprotekt Netzwerk e.V., Mitglied: URZ Vorstandsmi tglied, Mitglied:	COI: keine keine

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Zürcher Gesprächskr eis, Mitglied: DVR Beisitzer, Fertitox Committee	
Prof. Dr. med. Goeckenjan, Maren	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	COI: keine keine
Dr. med. Hepp, Vera	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nicht angegeben	COI: keine keine
Prof. Dr. med. Hetzer, Franc	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	COI: keine keine
PD Dr. med. Jarisch, Andrea	GBA	Novartis, Vertex	Chiesi	Springer	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Stammzelltra nsplantation, Zelltherapie, Hämoglobin	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Heribert Kentenich	Ärztekammer Berlin	Zeitschriften	Merck Serono ReproFacts (Honorar wird gespendet)	Springer- Verlag (250 €/Artikel)	Meiose II Studie	Nein	pathien, Fertilität DGGG, DGPFG, ESHRE, DGEEF Reproduktio ns-medizin Psychosoma tik COI: keine keine
Prof. Dr. med. Kliesch, Sabine	Nein	Merck- Serono Dr. Kade/Besins Healthcare	Dr. Kade/Besins Healthcare Ferring	Nein	Dr. Kade/Besins Healthcare, Galen Pharma	Nein	Mitglied: DGU, DGA, EAU, EAA, ESSM, DKG, Wissenschaf tliche Tätigkeit: Fertilitätsstö rungen des Mannes, Klinische Tätigkeit: Andrologie, Beteiligung COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
						an Fort- /Ausbildung: Arbeitskreis Andrologie der DGU, Andrologie- Fortbildunge n Münster, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Intensivkurs Andrologie der DGA, Workshop Fertility Preservation ESHRE, EAA- Trainingszen trum		
PD Dr. med. Knuth, Ulrich A.	Nein	Bundesärzte kammer Dezernat 6 Ständiger Arbeitskreis	diverse Veranstaltun gen vom BRZ, Ärztekammer	Mitautor Springer Verlag: Andrologie 4. Auflage	keine	keine relevanten	Mitglied: Vorsitzender der Bunderverba ndes der	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	des Wissenschaf- tlichen Beirats „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschliche- n Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktio- n“, Bundesärztekam- mer Fachgruppe D 4 (Amtsperiode 2020/2024) „Ejakulatunt	n, Weiterbildun- gsseminare, Hochschule	Andrology 4th edition			deutschen Reproduktio- nsmedizinisc- hen Zentren, Wissen- schaftliche Tätigkeit: Reproduktio- nsmedizin und Andrologie, Klinische Tätigkeit: Reproduktio- nsmedizin, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
		ersuchungen “						
Prof. Dr. med. Korell, Matthias	Nein	Nein	Fliedner Fachhochsch ule Düsseldorf, Medizinische Universität Lublin/Polen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied im Vorstand der DGGEF, Wissenschaf tliche Tätigkeit: Adhäsionspr ophylaxe Methoden und Ergebnisse der Fertilitätspro tektion, Klinische Tätigkeit: klinische Onkologie (Leiter eines Brustzentru ms und eines	CoI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Köhn, Frank- Michael	Landesärzte kammer Bayern	VIFOR Fresenius Medical Care, Lilly deutschland GmbH	Medical Tribune, AG Sexualmediz in der DGPG, Lilly Deutschland GmbH, AG Sexualmediz in der DGPG, Lilly Deutschland GmbH, Berlin School for Sexual Health	Georg Thieme Verlag , Springer Verlag	entfällt	entfällt	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Andrologie, Vorstand, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Reproduktio nsmedizin, Vorstand, Mitglied: Arbeitskreis Andrologie COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Arbeitskreis Andrologie und sexuelle Funktionsstö- rungen der Österreichis- chen Gesellschaft für Urologie und Andrologie, Medical Tribune, Dr. med. I. Schorsch, Kinderwunsc- hbank KBG GmbH Co. KG, Qualitätszirk- el Urologie in der Oberpfalz, Deutsche				der Deutschen Dermatologi- schen Gesellschaft , Sprecher, Mitglied: Dachverband Reproduktio- nsbiologie und - medizin, Vorstand, Mitglied: Berufsverba- nd der Deutschen Dermatolo- gen, Wissen- schaftliche Tätigkeit: Klinische Andrologie, testikuläre Funktionen, Dermatologi	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Gesellschaft für Andrologie, Universitäts- Hautklinik Regensburg, Ärtekammer Westfalen- Lippe Akademie für medizinische Fortbildung, Berufsverba nd Reproduktio nsmedizin Bayern, Kinderwunsc hpraxis Dres. Göhring, Tübingen, Urologischer Stammtisch Leipzig, 13. Ferring				e des männlichen Genitales., Klinische Tätigkeit: Dermatologi e, Andrologie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: siehe Vorträge oben, Persönliche Beziehung: nein	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
			Forum Fertilität, Deutsche Gesellschaft für Endokrinolog ie e.V. / EndoScience GmbH, Kinderwunsc hzentrum Niederrhein, Mönchengla dbach, Qualitätszirk el Treffen Ingolstadt					
Dr. med. Gloria Sarah Leszinski	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	COI: keine keine
Dr. rer. nat. Liebenthron, Jana	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	COI: keine keine

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Lindel, Katja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine keine
PD Dr. med. Lotz, Laura	Nein	Nein	Berufsverba nd Reproduktio nsmedizin Bayern e.V.	Nein	Roche Diagnostics International Ltd	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. , Mitglied: Deutschen Krebsgesells chaft e. V., Mitglied: Arbeitsgemei nschaft Gynäkologis che Onkologie (AGO), Mitglied: European Society of Human	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Reproductio n and Embryology (ESHRE), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Reproduktio nsmedizin, Wissenschaf tliche Tätigkeit: Fertilitätserh alt bei onkologische n Erkrankunge n, Wissenschaf tliche Tätigkeit: Kryokonservi erung von Ovarialgewe be und Gameten,	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						<p>Wissen- schaftliche Tätigkeit: Embryologie und Physiologie der Fortpflan- zung Wissen- schaftliche Tätigkeit: Polyzystisch es Ovarialsyndr om, Klinische Tätigkeit: Gynäkologis che Endokrinolog ie und Reproduktio nsmedizin mit IVF- Labor, Beteiligung an Fort- pflan- zung</p>	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						/Ausbildung: Nordbayris- ches Symposium des BRB	
Prof. Dr. med. Lux, Michael	Samantree, Endomag, Lilly, MSD, AstraZeneca , Roche, Daiichi- Sankyo, Gilead, Exact Sciences	Lilly, AstraZeneca , MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Gilead, Exact Sciences, Daichi- Sankyo, Grünenthal, Pierre- Fabre, PharmaMar, Roche	Pfizer, Lilly, Roche, MSD, Onkowissen, Novartis, Exact Sciences, Daichi- Sankyo, Gilead, Grünenthal, AstraZeneca , Eisai	Pfizer, AstraZeneca	Pfizer, GBG, ClinSol, Roche, AstraZeneca , Grünenthal, Studiengrup- pe Ovar, Novartis, Samantree, MSD, Palleos	Nein	Mitglied: Mitglied Vorstand DGS e.V./ Leitung DAS, Mitglied: Mitglied der Kommission Mamma der AGO e.V. , Mitglied: Mitglied der Zertifizierun- gskommissio n Mamma der DKG e.V. , Mitglied: Mitglied Ausschuss COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Zertifikatserteilung der DKG e.V. , Mitglied: Mitglied der Bundesfachgruppe Mammachirurgie des IQTiG, Mitglied: Mitglied der Bundesfachgruppe Planungsrelevante QIs des IQTiG, Mitglied: Vorstandsmitglied der AWOgyn, Mitglied: Mitglied der Zertifizierungscommission Brustzentren	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							NRW ÄKzert, Wissenschaft- liche Tätigkeit: siehe PubMed, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Leitung der DAS der DGS e.V.
Dr. med. Meißner, Julia	Nein	MSD	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein COI: keine keine
Prof. Dr. med. Micke, Oliver	Nein	Clinigen	Clinigen Merck	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AG PRIO, Deutsche Krebsgesells- chaft, DEGRO, BVDST (Vorstand), Wissen- schaftliche COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Gutartige Erkrankunge n, Spiritualität, Komplement ärmedizin, Klinische Tätigkeit: Strahlenther apie und Radioonkolo gie
PD Dr. med. Müller, Alexander	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein COI: keine keine
Prof. Dr. med. Nawroth, Frank	Ferring	Novartis, Theramex	MerckSerono , Organon, Roche, Serono	Nein	Nein	Nein	Mitglied: bis 3/2022 Vorstandsmit glied des FertiPROTE KT Netzwerk e.V., Wissenschaf tliche COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: inhaltlicher Schwerpunkt meiner Arbeit ist Fertilitätspro tektion, wiederholte - vor allem Übersichtsar beiten - zu diesem Thema, Klinische Tätigkeit: gynäkologisc he Endokrinolog ie und Reproduktio nsmedizin
PD Dr. rer. nat. Nordhoff, Verena	Nein	Minitüb	Organon, Austrian Society of Sterility, Fertility and	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemei nschaft Reproduktio nsbiologie COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Endocrinolog y				des Menschen (e.V.) 1. Vorsitzenden Schwerpunkt : klinische Embryologie, Mitglied: DGGEF Vorstandsmit glied Schwerpunkt : gynäkologisc he Endokrinolog ie und Fortpflanzun gsmedizin , Mitglied: Fertiprotekt e.V. Vorstandsmit glied Schwerpunkt :	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Fertilitätserh alt, Mitglied: ESHRE Vorstandsmit glied Schwerpunkt : Reproduktio nsmedizin und Embryologie, Wissenschaf tliche Tätigkeit: Embryologie Testikuläre Spermienext raktion, Klinische Tätigkeit: klinische Embryologie	
Prof. Dr. med. Oppelt, Patricia	siehe Interessenkon flikt nicht hormonelle	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine keine

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Kontrazeptio n							
Prof. Dr. med. Reisch, Nicole	Nein	Neurocrine Spruce Crinetics	Endokrinolog ie- Assistentinn en Fortbildung, Nebenniere- Vorlesung	Nein	Neurocrine Biosciences: 2019- 004873-17 Principle Investigator Spruce Biosciences: 2023- 503771-13- 00 Principle Investigator Crinetics Pharmaceuti cals 2023- 503488-40- 00	Nein	Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Endokrinolog ie (DGE) , Vizepräside ntin der DGE, Mitglied der Europäische n Gesellschaft für Endokrinolog ie (ESE), Mitglied der Amerikanisc hen Gesellschaft für Endokrinolog ie (Endocrine	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Principle Investigator CaboACC Universitäts klinikum Würzburg 2018- 001802-27 Deputy Investigator			Society), Mitglied der Britischen Gesellschaft für Endokrinolog ie (SfE), Mitglied der DGIM (Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin)
Dr. med. Reiser, Elisabeth	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine keine
Dr. med. Reschke, Felix	Novo Nordisk, Sanofi, Kyowa Kirin, Boehringer Ingelheim	Novo Nordisk, Sanofi, Kyowa Kirin, Boehringer Ingelheim	Novo Nordisk, Sanofi, Kyowa Kirin, Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Novo Nordisk, Sanofi, Kyowa Kirin, Boehringer Ingelheim COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit		Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Rink, Andreas	Coloplast, Johnson Johnson	Applied Medical, Coloplast	Coloplast	Janssen	Nein	Nein	Nein	COI: keine keine
Dr. med. Schwab, Roxana	Nein	MSD	Nein	Nein	Sanofi	Nein	Mitglied: DKG, DGGG, AGO, ESGO, ESG	COI: keine keine
PD Dr. med. Schüring, Andreas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, DGGEF, DGRM	COI: keine keine
Dr. med. Sigg, Christian	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Novo Nordisk, Sanofi, Kyowa Kirin, Boehringer Ingelheim	COI: keine keine
Dipl. DOK Sikora, Meike	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
Professor Dr. med. Sänger, Nicole	Fa. Ferring Fa. Gedeon Richter Fa. Merck Fa. Kade	Fa. Ferring Fa. Merck	Nein	Nein	Gedeon Richter Ferring	Nein	Mitglied: Vorstandsmit glied des erweiterten Vorstands der DGGG, Mitglied: Vorstandsmit glied der DGGEF, Mitglied: Vorsitzende FertiPROTE KT e.V., Mitglied: Vorsitzende des DVR, Wissenschaf tliche Tätigkeit: Fertilitätserh alt, Kryokonservi erung, Apoptose, Klinische	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						<p>Tätigkeit: Reproduktio nsmedizin, Endokrinolog ie, Fertilitätserh alt, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Intensivkurs e NRW für Fertilitätserh alt/Reproduk tionsmedizin ,</p> <p>DGGG Hauptkongre ss</p> <p>DVR Kongress,</p> <p>Persönliche Beziehung: keine</p>	

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med. Soave, Armin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine keine
Dr. med. Tauchert, Sascha	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine keine
Dr. Petra Thorn	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	COI: keine keine
Prof. Dr. med. Weberschock, Tobias	Stiftung Warentest, MD Bund, IMPP	Nein	Kurse in Didaktik und Evidenzbasie rter Medizin (Frankfurter Fortbildungs reihe Evidenzbasi erte Medizin), Ärztekammer	keine bezahlten	keine bezahlten	keine	Mitglied: DNEbM, Mitglied: GMA, Mitglied: DGA, Mitglied: DDG, Mitglied: AWMF Kommission Qualitätsent wicklung in Forschung und Lehre, Mitglied:	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						EAA, Wissenschaf tliche Tätigkeit: Pubmedsuc h "Weberschoc k T"[au], Klinische Tätigkeit: Andrologie, Klinische Tätigkeit: Dermatologi e, Klinische Tätigkeit: Evidenzbasi erte Medizin, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Frankfurter Fortbildungs reihe Evidenzbasi erte Medizin	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						,	Persönliche Beziehung: kein
Prof. Pauline Wimberger	Nein	Eisai Novartis	Novartis Roche Astra Zeneca MGFG NOGGO	Georg Thieme Verlag	Amgen	Nein	Nein COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		e- Vereinigung Deutschland; 2023: Deutsche Psychothera peutenvverein igung, ZPP Mannheim, CERF Freiburg.				Mitautor AWMF- Leitlinien Mitautor der AWMF- Leitlinie "Psychosom atik bei Fertilitätsstö rungen" (Neuausgabe 2019), Mitautor der AWMF- Leitlinien "Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktion smedizinisch en Behandlung (ART)", "habituelle Aborte" und	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						"Fertilitätser- halt bei onkologische n Therapien" sowie der ESHRE- Guideline "Psychosoci al care"., Klinische Tätigkeit: Beratung und Psychothera pie bei unerfülltem Kinderwunsc h, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Geschäftsfü hrer BKID- Fortbildungs institut, Persönliche	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
						Beziehung: - --		
PD Dr. med. Würstlein, Rachel	MDK, verschieden e Gerichte, nat und internationa le Forschungsi nstitute, Stiftung Junge Erwachsene mit Krebs	WSG, Junge Erwachsene mit Krebs, Projektgrupp e Mammakazri nom, TZM München, AGO Kommission Mamma, CCC München, beratendes Vorstandsmi tglied sowie DKH AG Outreach, AGSMO der DKG	Agendia, Amgen, APOGHEVA, Aristo, Astra Zeneca, Celgene, Clovis Oncology, Daiichi- Sankyo, Eisai, Esteve, Exact Sciences, Gilead, Glaxo Smith Kline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharm a, Mylan, Nanostring,	Nein	LMU Klinikum	nein	Mitglied: AGO Kommission Mamma , Mitglied: AGSMO der DKG , Mitglied: PINK, Mitglied: Brustkrebs Deutschland , Mitglied: Stiftung Junge Erwachsene mit Krebs , Mitglied: ESMO, Mitglied: ABC Global Alliance, Mitglied: DKG, DGS,	COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, PINK, PumaBiotech nology, Riemser, Roche, Sandoz/Hex al, Sanofi Genzyme, Seattle Genetics /Seagen, Stemline, Tesaro Bio, Teva, Veracyte, Viatris; FOMF, Aurikamed, Clinsol, Pomme Med, medconcept,				DGGG, DGHO, ASCO, DEGUM, BVF, TZM , Wissenschaf tliche Tätigkeit: Mammakarzi nom, Personalisie rte Medizin, Versorgungs forschung, zielgerichtet e Therapien, supportive Therapie, Komplement äre Therapie , Klinische Tätigkeit: Mammakarzi nom, Personalisie rte Medizin, FBREK ,	

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			MCI				Beteiligung an Fort- /Ausbildung: s.o., Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Chemoführer schein, Gyn Onkologie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Onkowissen, App und Kongressber ichte, Persönliche Beziehung: nein
Prof. Dr. med. von Wolff, Michael	Organon	Nein	Nein	Nein	IBSA, TEVA, Ferring Switzerland, IBSA	Nein	Mitglied: HMEC member of Swissmedic Board member of COI: keine keine

Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						FertiPROTE KT, Fertisave and ISFP In charge of the project FertiTOX	

1 Einleitung in die Thematik Fertilitätsprotektion bei onkologischen Erkrankungen

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 anders 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 pro 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 gonadal Schädigung hängt dabei vor allem vom Alter der Patient*innen, sowie von der Art, der Dosis und der Dauer der medikamentösen Therapie und der Strahlentherapie ab. Zu klinischen Zeichen der durch Chemotherapie oder Radiotherapy induzierten Gonadotoxizität zählen Störungen der Pubertätsentwicklung, Menstruationsanomalien (Oligo-, Hypo- und Amenorrhoe), vorzeitiges Erliegen der ovariellen Reserve (POI) 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 teratogen wirken und somit 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 Unfruchtbarkeit unbedeutend. Für die Patient*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(r) 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 Patient*innen kann dies die zukünftige Rückkehr in ein „normales Leben“ nach Abschluss der onkologischen Therapie verhindern und die spätere Lebensqualität reduzieren. Die Patient*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 Patient*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 Patient*innen zu thematisieren. In Befragungen gaben 88 % der Patient*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 Ärzt*innen 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/m Patient*in 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 oder rezidivierenden Situation, Chancen für ein rezidivfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben) sind zentrale Faktoren, die bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen sind.

Eine enge Kooperation zwischen Reproduktionsmediziner*innen und den onkologisch tätigen Ärzt*innen ist in der Beratungssituation unerlässlich. Die in Frage kommenden Therapieoptionen sollten interdisziplinär erörtert, mit den Patient*innen besprochen, und nach Entscheidungsfindung zeitnah umgesetzt werden.

Dabei ist die Etablierung multidisziplinärer Strukturen in zertifizierten Zentren von zentraler Bedeutung. Sie ermöglichen die umfassende, zeitnahe 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 Patient*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 Ärzt*innen im klinischen Alltag ermöglichen, die zur Verfügung stehenden Maßnahmen des Fertilitätserhalts mit den Patient*innen 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 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Beratung über Konzepte zum Erhalt der Fertilität soll ein integraler Bestandteil onkologischer Behandlungen sein. Empfohlene onkologische Therapien, das individuelle Risikoprofil sowie die Lebensumstände sollen berücksichtigt werden.

Literatur: [5-8]

Konsensbasierte Empfehlung 1.E1 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Einschätzung des Risikos einer möglichen Unfruchtbarkeit und die Information über die Methode(n) des Fertilitätserhaltes sollen interdisziplinär und rechtzeitig vor der onkologischen Therapie mit den Patient*innen besprochen werden.

Literatur: [5-8]

1.3 Physiologie der Eizellreifung

Frauen besitzen von Geburt an einen quantitativ limitierten 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 können. 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, Progesteron sezernierende 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 in der reproductiven Phase der Frau 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 1.000 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 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 speziespezifisch 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 Spermatogenie bis zum motilen Spermium im Menschen ca. 70 Tage [11,12].

Konsensbasiertes Statement 1.S1 (geprüft 2025)	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Spermatogenesezyklus von der Spermatogenie bis zum reifen Spermium dauert beim Menschen rund 70 Tage und wird durch den Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenregelkreis gesteuert. Es besteht durch die spermatogenialen Stammzellen eine regenerative Reserve, die in Abhängigkeit von einer erfolgten Schädigung eine Erholung der Spermatogenese prinzipiell ermöglicht.	
Literatur: [11-12]	

2 Ursachen der Gonadotoxizität bei Frauen

Die Ursachen der Gonadentoxizität bei Frauen sind vielfältig 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 komplett oder teilweise Entfernung des Uterus und/oder der Ovarien zur Sterilität. Bei Kinderwunsch kann je nach Stadium der onkologischen Erkrankung 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 negativ auf die Ovarien wirken durch:

- a) eine Schädigung der ovariellen Gefäße oder des ovariellen Gewebes,
- b) eine direkte Schädigung der Follikel und Oozyten.

Ad a) Infolge von Chemotherapien finden sich im Ovar Fibrosierungen im kortikalen Stroma und Schädigungen einzelner kortikaler Kapillaren, in deren Versorgungsgebiet dann keine Primordialfollikel mehr nachweisbar sind [13,14]. Untersuchungen zu Vinca-Alkaloiden zeigen, dass diese die Tubulin Polymerisation hemmen und damit zu einem Bruch der Mikrotubuli während der Meiose führen. Infolge dessen werden die Gefäße geschädigt und das Gewebe fibrosiert. Eine Schädigung der Gefäße wurde auch für Alkylantien [15] und für Anthrazykline [16], wie Doxorubicin [17], gezeigt.

Ad b) 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 sowohl der Primordial- als auch der AMH-bildenden Primär- und Sekundärfollikel und der Tertiärfollikel führen. Am relevantesten für die Abnahme der Follikelpools dürfte der Effekt auf die DNA, z.B. durch Alkylantien, wie Cyclophosphamid, sein. Alkylantien führen Alkylgruppen in die DNA ein, interferieren dadurch mit der biologischen DNA-Methylierung und können die Erbinformationen nachhaltig verändern. In höheren Konzentrationen führen sie zu Strangbrüchen der DNA. Diese Effekte setzen eine Überwindung der Blut-Follikelschranke voraus [20].

Die Schädigung der Primordialfollikel hat eine Reduktion der Ovarreserve zur Folge. Die Schädigung der AMH-bildenden Primär- und Sekundärfollikel führt zu einer verringerten Bildung von AMH, wodurch die Hemmung der Aktivierung von Primordialfollikeln reduziert wird und zunehmend Primordialfollikel verbraucht und damit die Ovarreserve reduziert wird [21].

Die ovarielle Toxizität der einzelnen Chemotherapeutika hängt von deren Wirkmechanismus, der Dosierung, der Therapiedauer, der Applikationsform, der Begleitbehandlung wie eine simultane 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. Besser ist es, den Effekt von vorgegebenen, etablierten Chemotherapie-Schemata in Abhängigkeit vom Alter der

Patientin zu evaluieren. Zielkriterien sind u.a. die Amenorrhoe-Rate oder die Regelmäßigkeit des posttherapeutischen Menstruationszyklus.

In Tabelle 11 werden sowohl die Ovartoxizität von Einzelsubstanzen als auch von häufig verwendeten Chemotherapie-Schemata dargestellt. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass diese Angaben nur eine grobe Orientierung darstellen, da die zugrundeliegende Datenqualität oft schlecht ist und auch nur bedingt das Alter der Frau mit einbezogen wird. Auch ist zu berücksichtigen, dass inzwischen die Chemotherapeutika häufig mit neu entwickelten Substanzen wie Immuntherapeutika (s. Kap. 2.4) kombiniert werden, deren Effekt auf die ovariale Funktion bisher unzureichend untersucht wurde.

Tabelle 11: Orientierende Darstellung der ovartoxischen Wirkung verschiedener Chemotherapeutika und Chemotherapieprotokolle (modifiziert nach [21]).

Chemotherapeutika	Hohes Risiko (>80%)	Mittleres Risiko (20-80%)	Niedriges Risiko (<20%)	Unbe- kanntes Risiko
Alkylantien				
Cyclophosphamid	X			
Carmustin	X			
Ifosfamid	X			
Busulfan	X			
Chlorambucil	X			
Melphalan	X			
Procarbacin	X			
Nitrogenmustard	X			
Antimetabolite				
Cytarabin		X	X	
Methotrexat			X	
Mercaptopurin			X	

Fluorouracil			X	
Gemcitinan			X	
Antimitotika				
Vinblastin		X	X	
Vincristin			X	
Taxane		X		
Antitumor-Antibiotika				
Bleomycin			X	X
Dactinomycin			X	
Daunorubicin			X	
Doxorubicin		X	X	
Epirubicin			X	
Mitomycin			X	
Topoisomerase-Inhibitoren				
Etoposid		X		
Irinotecan				X
Platin-haltige Substanzen				
Cisplatin	X (>600mg/m ²)	X (<600mg/m ²)		
Carboplatin		X	X	
Oxaliplatin		X		X
Kombinationen				
CMF (6 Zyklen)*	X	X	X	

	(>40J)	(30-39J)	(<30J)	
AC, EC (4 Zyklen)*		X (>40J)	X (<40J)	
ABVD*			X	
CHOP (4-6 Zyklen)*			X	
TAC*		X		
BEACOPP*		X		
FOLFOX*		X		
EURAMOS*	X	X		
EuroEWING 12*	X			

Abkürzungen: CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil. AC: Doxorubicin und Cyclophosphamid. EC: Epirubicin und Cyclophosphamid. ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin. CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon. TAC: Docetaxol, Doxorubicin und Cyclophosphamid. BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbacin und Prednisolon. FOLFOX: Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin. EURAMOS: Protokoll zur Osteosarkom-Therapie: Methotrexat, Cisplatin und Doxorubicin. EuroEwing: Protokoll zur Ewing-Sarkom-Therapie: Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid, Actinomycin D und Cyclophosphamid.

Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung der Ovartoxizität werden derzeit Internet-basierte Kalkulatoren entwickelt, mit deren Hilfe die Toxizität der Chemotherapeutika oder das Risiko für eine prämatrue Ovarialinsuffizienz ermittelt werden kann (CRISP: www.oncofertilityrisk.com; St. Jude CCSS: [ccss.stjude.org -> calculators](http://ccss.stjude.org/calculators)). Bei diesen Internet-basierten Verfahren fliesst meist auch das Alter der Frau in die Kalkulation ein und das System erstellt Angaben zum Risiko einer Infertilität. Wenngleich diese Verfahren ein grosser Fortschritt sind, sollten sie nicht darüber hinwegtäuschen, dass auch diese Kalkulationen nur grob orientierenden Angaben zur Ovartoxizität vermitteln können. Aufgrund dessen und da zum Zeitpunkt der Fertilitätsberatung die erwartete Chemotherapie oft noch nicht bekannt ist oder im Verlauf der onkologischen Therapie abgeändert wird, ist es nur bedingt möglich, von solchen Berechnungen die Notwendigkeit der Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen abzuleiten.

Eine dritte Option zur Ermittlung der Ovartoxizität ist die Nutzung bisher publizierter Studien zur Chemotherapie-induzierten Infertilität bei definierten onkologischen Erkrankungen. Im Rahmen der Projekts FertiTOX (www.fertitox.com) wurden bis zum Ende 2024 eine Vielzahl systematischer Reviews und Metaanalysen verfasst, die retrospektiv die Datenlage zusammenfassen und eine Orientierung für das Risiko einer Chemotherapie-induzierten Infertilität geben (Tabelle 12).

Allerdings muss auch bei dieser Option berücksichtigt werden, dass die Datenqualität oftmals zu niedrig ist, um eine verlässliche Aussage zur Ovartoxizität zu machen. Dies gilt insbesondere für die Erkrankungen, bei denen die Gonadentoxizität bei Frauen und Männern stark divergiert. Auch muss berücksichtigt werden, dass auch diese Daten auf zurückliegenden Studien beruhen und nicht die aktuellen und neuen Studienprotokolle mit einschliessen.

Zur Bewertung der ovartoxischen Effekte von neuen Studienprotokollen muss auf laufende Studien wie beispielsweise die prospektive Datenerhebung bei dem Projekt FertiTOX verwiesen werden, dessen Daten allerdings erst ab Ende 2026 zur Verfügung stehen werden.

Tabelle 12: Systematische Reviews und Metaanalysen zum Risiko einer Infertilität bei Frauen und Männern aufgrund eines gonadotoxischen Effektes einer Chemotherapie, abrufbar über die Website www.fertitox.com.

Erkrankung/Therapie	Anzahl analysierter Studien (Studientyp)	Publizierte Prävalenz einer an zunehmenden Infertilität (FSH-Konz. erhöht, AMH-Konz. nicht nachweisbar etc.)
Mammakarzinom	10 Studien (Metaanalyse)	Frauen: 53% (AMH <0.5ng/ml)
Hodgkin-Lymphom	47 Studien (Metaanalyse)	Frauen: 21% Männer 49%
Non-Hodgkin-Lymphom	51 Studien (Metaanalyse)	Frauen: 23% Männer 35%
Osteosarkom	190 Frauen, 46 Männer (Review)	Frauen: 5% Männer 52%
Ewing-Sarkom	138 Frauen, 38 Männer (Review)	Frauen: 13% Männer 89%
Weichteil-Sarkome	28 Frauen, 63 Männer (Review)	Frauen: 71% Männer 60%
Zerebrale Tumoren	29 Studien (Metaanalyse)	Frauen und Männer zusammenausgewertet: 20%
Kolorektale Karzinome	22 Studien (Metaanalyse)	Frauen: 27% Männer 18%
Knochenmarktransplantation	68 Studien (Metaanalyse)	Benigne Erkrankungen: Frauen: 61% Männer 31% Maligne Erkrankungen: Frauen: 65% Männer 41%

Konsensbasiertes Statement 2.S3 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Tabellarische Darstellungen oder Online-Infertilitäts-Risikokalkulatoren können als Orientierung dienen, die Gonadentoxizität von Chemotherapien abzuschätzen.

Literatur: [21], Verweis auf Tabelle 11 und 12

Konsensbasiertes Statement 2.S4 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Auswirkung der Ovartoxizität von Chemotherapien steigt mit dem Alter der Patientin an.

Literatur: [21]

Konsensbasiertes Statement 2.S5 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der gonadotoxische Effekt von Chemotherapien ist individuell unterschiedlich.

Literatur: [21]

Konsensbasierte Empfehlung 2.E2 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen und Männer, die Chemotherapeutika mit potenziell gonadotoxischen Medikamenten erhalten, sollten über das Risiko einer Infertilität aufgeklärt werden.

Literatur: [21], Verweis auf Tabelle 11

Konsensbasiertes Statement 2.S6 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gonadentoxizität vieler Chemotherapien ist unzureichend bekannt oder kalkulierbar, um die Notwendigkeit zur Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen definitiv ausschließen zu können.

Literatur: [21], Verweis auf Tabelle 11

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 Strahlentherapeutische Nebenwirkungen am Ovar

Schädigung der Eizellen: Bereits ab einer Organdosis am Ovar von unter 2 Gray (Gy) kommt es zu einem Verlust an Eizellen [22]. 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 Follikel sinkt [23]. Bezuglich 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 13). 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 [23]. 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 [23]. 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 [23].

Tabelle 13 Radiotoxizität und Ovarialinsuffizienz (modifiziert nach [23])

Effektive sterilisierende Dosis (ESD)	Ovarielle Strahlendosis (Gy)
Kein relevanter 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.S7 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen können abhängig von Strahlendosis, Alter bei Exposition und bestrahltem Volumen der Ovarien eine Ovarialinsuffizienz erleiden.	
Literatur: [22-23]	

Konsensbasierte Empfehlung 2.E3 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [22-23]

2.3.2 Strahlentherapeutische Nebenwirkungen 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 Verklebungen, Ödeme und Atrophie der Tuben sowie Verengungen und Verschlüsse der Gefäße der Tube. Der natürliche Konzeptionsprozess und nachfolgend Transport und Implantation befruchteter Eizellen sind eingeschränkt. Extrauterin graviditäten und Folgekomplikationen auch bei erhaltener Funktion von Ovarien und Uterus sind möglich. Für die Tuben sind keine Toleranzdosen bekannt.

2.3.3 Strahlentherapeutische Nebenwirkungen 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 [24].

Mikroskopisch ist nach Strahlenexposition des Uterus eine Atrophie des Endometriums mit einer Abnahme der Endometriumdicke und des Volumens des Uterus sowie einer Veränderung der uterinen Blutversorgung nachweisbar [25].

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 [26].

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.S8 (geprüft 2025)	
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.	
Literatur: [24-26]	

2.3.4 Strahlentherapeutische Nebenwirkungen an 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 follicelstimulierenden Hormones (FSH) und des luteinisierenden Hormones (LH) führen (zusammengefasst in [27]). 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 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [27]

2.4 Gonadotoxizität durch zielgerichtete Therapien / Immuntherapien

M.W. Beckmann, B. Böttcher, L. Lotz, J. Meissner, E. Reiser

Die Zahl der neuen Substanzen und Klassen von therapeutischen Wirkstoffen in der Onkologie erweitert sich kontinuierlich. Prinzipiell sind Immun-/Zell-Therapien von sogenannten zielgerichteten Substanzen zu unterscheiden. Eine Einteilung der zielgerichteten Wirkstoffe kann nach ihrem Wirkmechanismus (zum Beispiel monoklonale Antikörper, Antikörper-Drug-Konjugate oder Tyrosin-Kinase-Inhibitoren) oder nach ihrer Zielstruktur (zum Beispiel HER-2, EGFR, VEGF, CDK4/6, ALK, BRAF/MEK, PARP oder TRK bei soliden Tumoren und CD19, CD20, CD30, BCR-ABL oder FLT3 bei hämatologischen Neoplasien) erfolgen. Dabei wird das Nebenwirkungsspektrum der meisten zielgerichteten Substanzen durch ihre Zielstruktur bestimmt, eine Ausnahme bilden die Antikörper-Drug-Konjugate, deren Nebenwirkungsspektrum auch vom verwendeten Konjugat abhängt. Die Datenlage hinsichtlich der Auswirkungen dieser Wirkstoffe auf die Fertilität ist für die meisten Behandlungsmodalitäten derzeit schwach bzw. fehlt gänzlich.

Im Rahmen der Literaturrecherche durch UroEvidence konnte nur ein systematischer Review zu dieser Thematik eingeschlossen werden [28]. Dieses Review prüfte die Onkofertilität in den Verschreibungsinformationen der von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA)-zugelassenen Produkte und/oder die Produktinformation und die Verbraucherinformation für Therapeutic Goods Administration (TGA)-zugelassenen Arzneimitteln, ergänzt durch eine Literaturrecherche. Zu diesen 32 neuartigen onkologischen Arzneimitteln, die zwischen 2014 und 2018 in den Vereinigten Staaten und/oder Australien zugelassen wurden, liegen keine Humanstudien zu reproduktiven Wirkungen vor [28].

Die hier dargestellte Literatur zur Gonadotoxizität durch zielgerichtete Therapien oder Immuntherapien basiert daher auf präklinischen Studien, Fallberichten und aggregierten Daten über unerwünschte Ereignisse.

HER-2-Inhibition

Daten über die Auswirkungen einer HER-2-gerichteten Therapie auf die Fertilität sind begrenzt, weisen aber bisher kein erhöhtes gonadotoxisches Risiko auf. In einer Querschnittsstudie wurde der Serumspiegel des Anti-Müller-Hormons (AMH) bei prämenopausalen Frauen (im Alter von 25-50 Jahren) untersucht, die eine Chemotherapie gegen Brustkrebs erhielten [29]. Die Hinzunahme von Trastuzumab ($n = 25$) zum Behandlungsschema hatte keinen Einfluss auf den AMH-Spiegel ($n = 25$, $P = 0,307$). Bei den Überlebenden, die während der Behandlung über einen regelmäßigen Menstruationszyklus berichteten, war die Trastuzumab-Exposition sogar mit einem Anstieg der AMH-Werte verbunden ($P = 0,027$). In der NRG Oncology/NSABP B-47 Menstruationsstudie wurden die Auswirkungen einer Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab auf die behandlungsbedingte Amenorrhoe bei über 1400 prä- und perimenopausalen Frauen untersucht. Hierbei zeigte sich eine Amenorrhoe- Rate von 84 % bei Patientinnen in der Trastuzumab-Gruppe gegenüber 86,3 % in der Nicht-Trastuzumab-Gruppe nach 12 Monaten [30]. Eine Analyse der ALTTO-Studie (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation study, eine klinische Phase III-Studie mit zwei zielgerichteten Therapien bei HER2-positivem Brustkrebs) berichtete von einer Amenorrhoe-Rate von 72,1 % für Trastuzumab-Monotherapie, 72,1 % für Trastuzumab gefolgt von Lapatinib, 74,8% bei Trastuzumab plus Lapatinib und 74,0% bei Lapatinib-Monotherapie. Es gab keinen Kontrollarm ohne Anti-HER2-Therapie, und die Amenorrhoe-Raten wurden durch die vorherige Chemotherapie beeinflusst. Allerdings unterscheiden sich die Amenorrhoe-Raten in den Kombinationsgruppen nicht von denen der Monotherapiegruppen, was indirekt auf die Sicherheit der HER2-gerichteten Wirkstoffe hindeutet [31]. Lambertini et al. veröffentlichten Daten, in der 130 Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium mit einer neoadjuvanten Anti-HER2-Therapie (Trastuzumab und/oder Lapatinib) für 2 Zyklen (insgesamt 6 Wochen) und dann zusammen mit wöchentlichem Paclitaxel für 12 Zyklen behandelt wurden. So konnte diese Studie die akute Auswirkung der Anti-HER2-Therapie auf die Keimdrüsen ohne den Einfluss einer vorherigen Chemotherapie auf Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-Basis ermitteln. Die Studie beobachtete eine geringfügige Verringerung der AMH-Werte während der zweiwöchigen Anti-HER2-Behandlung allein und anschließend einen starken Rückgang auf fast nicht mehr nachweisbare Werte bei den meisten Patientinnen nach der zusätzlichen wöchentlichen Gabe von Paclitaxel. Es gab keinen Unterschied zwischen Trastuzumab und Lapatinib, auch nicht in der Gruppe mit einer doppelten HER2-Blockade. Allerdings liefert diese Studie keine Informationen über die langfristigen Auswirkungen auf die Ovarialreserve [32].

Die ATEMPT-Studie verglich die adjuvante Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs mit Paclitaxel plus Trastuzumab vs. TDM-1 (Ado-Trastuzumab Emtansin). In der TDM-1-Gruppe hatten 75 % der prämenopausalen Frauen nach 18 Monaten einen regelmäßigen Menstruationszyklus im Vergleich zu weniger als 50 % in der Kontrollgruppe, was auf eine potenzielle gonadale Sicherheit für TDM-1 hinweisen könnte [33].

Es gibt keine Studien, in denen die Auswirkungen von Pertuzumab (HER2-HER3-Blockade), Neratinib (ein orales Anti-HER2-Medikament), Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) oder Sacituzumab Govitecan auf die Fruchtbarkeit untersucht wurden [21,34].

VEGF-Inhibition

Bezüglich Bevacizumab gibt es keine präklinischen Studien über deren Auswirkungen auf die Fertilität. In einer klinischen Studie über den Zusatz von Bevacizumab zur adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom wurde festgestellt, dass die Inzidenz einer Ovarialinsuffizienz (definiert als Amenorrhoe über 3 Monate mit FSH-Spiegel von 30 mIU/ml) bei prämenopausalen Frauen 3 % betrug, wenn Bevacizumab nicht verabreicht wurde und 39 %, wenn es verabreicht wurde. Am Ende der Behandlung mit Bevacizumab erlangten jedoch 86 % der Patientinnen ihre Eierstockfunktion wieder [35].

PARP-Inhibition

PARP-Proteine sind an der Reparatur von Doppelstrangbrüchen beteiligt und die Verwendung von Olaparib in präklinischen Nagetiermodellen war mit einer Abnahme der ovariellen Reserve verbunden [36]. Klinische Daten, die die Auswirkungen von Olaparib oder anderen PARP-Inhibitoren auf die Funktion der Keimdrüsen untersuchen, fehlen.

BCR-ABL-Inhibition

Hinsichtlich der Auswirkungen von BCR-ABL-Tyrosin-Kinase-Hemmern auf die Fruchtbarkeit bei Frauen liegen nur wenige Daten vor. In präklinischen Fertilitätsstudien zeigte Imatinib keine Auswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsparameter, während Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib und Bosutinib, die in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht wurden, verschiedene Parameter der weiblichen Reproduktionsfunktion zu verändern scheinen [37]. Christopoulos und Kollegen berichteten über das Auftreten einer prämaturen Ovarialinsuffizienz (POI) bei einer 30-jährigen Patientin mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) nach 2 Jahren Imatinib-Behandlung, davon 6 Monate mit einer Dosis von 600 mg/Tag [38]. Des Weiteren gibt es Berichte, dass Imatinib eine Oligomenorrhoe auslösen kann [39]. Zusätzlich wurde über einen Fall einer 17-jährigen Frau berichtet, die an fertilitätserhaltenden Maßnahmen interessiert war und die während der Einnahme von Imatinib eine stark beeinträchtigte Response der Ovarien auf die Stimulation mit Gonadotropinen zeigte, während die Reaktion der Eierstöcke nach dem Absetzen des Medikaments normal war [40]. Dementgegen gibt es zahlreiche Fallberichte von Spontanschwangerschaften unter Imatinib-Therapie bei CML-Patientinnen.

Andere zielgerichtete Substanzen

Die Auswirkungen der BRAF-MEK-Inhibitoren, wie z. B. Dabrafenib und Trametinib, auf die Fertilität von Frauen ist unbekannt [41].

Die Auswirkungen von Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK) 4/6 oder von Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) Inhibitoren auf die Fruchtbarkeit sind ebenfalls unbekannt [21]. Pazopanib (TKI mit antiangiogener Wirkung) kann ebenfalls eine Oligomenorrhoe auslösen, die innerhalb von 2 Monaten nach Absetzen reversibel ist [42]. Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei Frauen zu Crizotinib (ALK-Rezeptor-TKI), Sorafenib (TKI mit antiangiogener Aktivität) und Erlotinib (EGFR-TKI) vor [21]. Auch für die FLT3-Inhibitoren Midostaurin, Quizartinib und Gilteritinib, existieren keine Studien zum Einfluss dieser Substanzen auf die Fertilität beim Menschen, tierexperimentelle Daten deuten jedoch auf eine Beeinträchtigung der Fertilität (und auf eine embryonale Toxizität) unter der Therapie hin. Inwieweit dieser Effekt reversibel ist, ist nicht bekannt.

CD19/CD20/CD30-Antikörper/Antikörper-Drug-Konjugate/Bispezifische Antikörper

Die zusätzliche Verabreichung des CD20-Antikörpers Rituximab zur Chemotherapie scheint das Risiko einer Beeinträchtigung der Ovarialfunktion nicht zu erhöhen, insbesondere bei Frauen unter 40 Jahren [43]. Nach Behandlung mit dem gegen CD19 gerichteten bispezifischen Antikörper Blinatumomab ist in einer Fallserie an 2 Patientinnen eine erfolgreiche ovariale Stimulation und Eizellgewinnung beschrieben worden [44], eine systematische Erfassung der Fertilität nach Blinatumomab-Behandlung existiert bislang nicht. Für das gegen CD30 gerichtete Antikörper-Drug-Konjugat Brentuximab-Vedotin kann basierend auf den Daten der GHSG-HD21-Studie von einer geringen gonadalen Toxizität ausgegangen werden, die Hinzunahme von Brentuximab-Vedotin zur klassischen Chemotherapie scheint die Gonadotoxizität der Behandlung nicht zu erhöhen [45]. Zu Polatuzumab-Vedotin (Antikörper-Drug-Konjugat gegen CD789b), Mosunetuzumab, Gofitamab und Epcoritamab (bispezifische CD20-gesteuerte CD3-T-Zell-Engager), Tafasitamab (CD19-Antikörper) und Loncastuximab-Tesirin (Antikörper-Drug-Konjugat gegen CD19) existieren keine klinischen Daten.

Immuncheckpoint Inhibitoren (ICI)

Klinischen Daten zu den Auswirkungen auf die Fertilität und die Störung und Wiederherstellung der gonadalen Hormonachse bei Frauen, die eine ICI-Therapie erhielten, sind unzureichend bzw. fehlen. In einer Studie mit 28 Frauen unter 35 Jahren mit Melanom, die Ipilimumab erhielten, wurden die AMH-Spiegel vor und nach der Behandlung gemessen und es wurde festgestellt, dass die AMH-Spiegel nach der Therapie signifikant abnahmen [46]. In einer anderen Studie mit Frauen unter 40 Jahren mit einem Melanom im Stadium III-IV waren die medianen AMH-Spiegel und der Antrale-Follikel-Count in der Gruppe, die mit Checkpoint Inhibitoren behandelt wurden (n=6) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=6) geringer [47]. Einen weiteren Grund zur Besorgnis

stellen Berichte über das Auftreten einer Hypophysitis, die einen hypogonadalen Hypogonadismus verursachen, dar. Die Rate der Hypophysitis beträgt 5,6 % für Ipilimumab (CTLA4-Inhibitor), 0,5 % für Nivolumab (PD1-Inhibitor), 1,1% für Pembrolizumab (PD1-Inhibitor) und 8,8 - 10 % für die Kombination [48]. Die Häufigkeit eines möglichen isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus ist unbekannt. Da die Rolle der Immuntherapie in der Onkologie weiter zunimmt, wird es von zunehmender Bedeutung und Dringlichkeit die direkten und indirekten Auswirkungen von ICI auf die Fertilität zu untersuchen.

CAR-T-Zell-Therapie

Für die zugelassenen CAR-T Zell-Therapien Tisagenlecleucel, Brexucabtagene-Autoleucel, Axicabtagene-Ciloleucel, Lisocabtagene-Maraleucel, Ciltacabtagene-Autoleucel, Idecabtagene-Vicleucel fehlen systematische klinische Daten hinsichtlich der Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität. In der Regel wird im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie eine Lymphodepletion eingesetzt, diese ist meist Cyclophosphamid-basiert und geht in diesem Fall bei einer kumulativen Dosis von < 2000 mg/m² mit einem niedrigen Gonadotoxizitätsrisiko einher. In einer Fallserie wurde über eine Schwangerschaft bei 4 Frauen nach CAR-T-Zell-Therapie berichtet (2 nach assistierter Reproduktion, 2 spontan), Schwangerschaftskomplikationen wurden nicht beobachtet [49].

Konsensbasierte Empfehlung 2.E5 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [28-49]

2.5 Gonadotoxizität durch endokrine Therapien

A. Schüring, F. Nawroth, R. Wüstlein

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 (ebenso wie in anderen Östrogen-sensitiven Geweben) aus. Die Anwendungsdauer beträgt 5 bis 10 Jahre [50].

Aromataseinhibitoren (AI) Letrozol, Anastrozol und Exemestan senken die Östrogenspiegel in Serum und Gewebe über eine Hemmung der Konversion von Androgenen zu Östrogenen [51]. 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 ovariale 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, prämenopausalem Östrogenspiegel nach adjuvanter Chemotherapie und ≥ 4 positiven Lymphknoten [52].

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 AI oder einer OFS auf die ovariale Reserve vor.

Einige Studien zeigen eine Assoziation von Tamoxifen mit einem unregelmäßigen Zyklus oder einer Amenorrhoe [53,54], andere berichten über keinen Effekt [55]. Tamoxifen hat möglicherweise einen geringeren Einfluss auf die ovariale Reserve junger Frauen [56,57]. Entsprechend berichten einige Studien über eine höhere Rate therapiebezogener Zyklusstörungen im Alter über 40 [58-60].

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 ovariale Reserve gewertet wurden [61-65]. 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 ovariale Reserve wären [61,62].

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 [57]. 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 [57].

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 [57]. 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 [66].

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 [67,68]. Eine internationale Expertenkommission hat Tamoxifen als ein Agens mit sehr niedrigem oder fehlendem Risiko für die ovarielle Reserve eingeordnet [69].

Konsensbasiertes Statement 2.S9 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei begrenzten Daten existieren momentan keine Hinweise für eine Gonadotoxizität der endokrinen Therapie. Zu berücksichtigen ist die Prolongierung bis zur Realisierung des Kinderwunsches durch die Therapiedauer.	
Literatur: [68-69]	

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 [70].

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 [71-73]. 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 [74-76].

Die prospektive single-group-Kohortenstudie POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive cancer) untersuchte mögliche Risiken, die mit der Unterbrechung einer endokrinen Therapie für die Verwirklichung des Kinderwunsches einhergehen [77]. 516 Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom und einem medianen Alter von 37 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen.

Von 497 Frauen, die bezüglich einer Schwangerschaft nachverfolgt werden konnten, kam es bei 368 (74,0%) zu mindestens einer Schwangerschaft, bei 317 (63,8%) zu mindestens einer Lebendgeburt. Im Follow-up, das 1638 Patientenjahre umfasste (Median 41 Monate), zeigte sich bei 44 Patientinnen ein Rezidiv des Mammakarzinoms. Die 3-Jahres-Inzidenz eines Rezidivs betrug 8,9% in der Studiengruppe, die die endokrinen Therapie unterbrochen hatte (95% CI, 6,3 bis 11,6) im Vergleich zu 9,2% in einer gematchten externen Kontrollgruppe ohne Unterbrechung der Therapie (95% CI, 7,6 bis 10,8).

Die Autoren folgern, dass eine vorübergehende Unterbrechung der endokrinen Therapie zur Verwirklichung des Kinderwunsches kurzfristig keinen Nachteil erkennen lässt. Weitere Follow-up-Analysen sind notwendig, um auch die langfristige Sicherheit dieses Vorgehens zu untersuchen [77].

Aufgrund der derzeitigen Datenlage sollen 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. Die Unterbrechung einer endokrinen Therapie zu Verwirklichung des Kinderwunsches soll aufgrund der ermutigenden Kurzzeitdaten der POSITIVE-Studie diskutiert werden. In der Praxis sind eine

reproduktionsmedizinische Abklärung und ggf. Therapie in Betracht zu ziehen, um die Chancen für einen zeitnahen Eintritt einer Schwangerschaft zu optimieren. Der Zeitfaktor hat nicht nur durch den Kinderwunsch der Patientin Bedeutung, auch unter onkologischen Gesichtspunkten ist die zeitnahe Komplettierung der endokrinen Therapie nach Erfüllung des Familienbildes für die Patientin wesentlich.

Konsensbasiertes Statement 2.S10 (geprüft 2025)

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.	
Literatur: [70]	

Konsensbasierte Empfehlung 2.E6 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Unterbrechung oder ggf. die Verschiebung einer endokrinen Therapie soll diskutiert werden, um eine frühzeitige Verwirklichung des Kinderwunsches zu ermöglichen.	
Literatur: [77]	

3 Ursachen der Gonadotoxizität / Schädigung der reproduktiven Funktion bei Männern

S. Kliesch, F.M. Köhn, A. Soave, A. Sahi, T. Weberschock

3.1 Schädigung der reproduktiven Funktion durch operative Therapie

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

Insbesondere bei Patienten mit Keimzelltumoren besteht bereits zum Zeitpunkt der Erkrankung eine deutliche Einschränkung der Samenqualität in bis zu 75 % der Patienten [78-81]. Dies ist signifikant unterschiedlich zu anderen Krebserkrankungen, bei denen in ganz überwiegender Zahl normale Ejakulatparameter vor Therapiebeginn beobachtet werden können [81,82]. 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 [82]. Die Orchiektomie führt zu einer weiteren Reduktion der Spermienzahl und -konzentration [80]. Besonders erschwert ist die Situation beim bilateralen Keimzelltumor, der mit einer deutlich reduzierten Spermienkonzentration einhergeht [83].

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

Der Erhalt der antegraden Ejakulation bei nervenschonenden Operationstechniken der RLA liegt in den Stadien I und IIA des nichtseminomatösen Keimzelltumors bei bis zu 90% [84,85], beim beidseitigen nervenerhaltenden Operationsverfahren auch über 90%. Bei der RTR bleibt die antegrade Ejakulation bei 50 % und 79 % der Patienten erhalten [86,87], wobei ein rechtsseitiger Tumor und eine residuale Tumormasse über 5 cm negative Prädiktoren für den erfolgreichen Nervenerhalt sind [86]. Eine nerverhaltende RTR ist bei knapp 40 % der Patienten möglich [86]. Die Erfahrungen mit der laparoskopischen und Roboter-assistierten RLA oder RTR sind noch limitiert, zeigen jedoch eine große Varianz und die Tendenz zu insgesamt etwas geringeren Raten der retrograden Ejakulation bei der RTR [88].

Allgemeinchirurgische Eingriffe, wie die Rektumamputation, Koloneingriffe oder die Gefäßprothesenimplantation gehen ebenfalls mit in der Literatur unzureichend dokumentieren Störungen der antegraden Ejakulation und der Erektion einher [89].

Im Rahmen der radikalen Prostatektomie beim Prostatakarzinom sowie der Zystoprostatektomie beim Blasenkarzinom führt die chirurgische Maßnahme zu einer irreversiblen Ejakulationsstörung (Anejakulation) bei unveränderter Gonadenfunktion. Trotz der Tatsache, dass die meisten der betroffenen Patienten über 50 Jahre alt sind, bekunden > 10% Interesse an Fertilitätsfragen [90].

Konsensbasiertes Statement 3.S11 (geprüft 2025)

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.	
Literatur: [80, 83]	

Konsensbasiertes Statement 3.S12 (geprüft 2025)**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

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

Literatur: [84,89]

Konsensbasierte Empfehlung 3.E7 (geprüft 2025)**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

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

Literatur: [84,89]

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 [91,92].

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 [92]. Eine Gesamtdosis von > 2,5 Gy (fraktioniert) wird zu einer permanenten Azoospermie führen ebenso wie eine Einzeldosis von > 6 Gy [91].

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 [91,93].

Konsensbasiertes Statement 3.S13 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [91-93]

Konsensbasiertes Statement 3.S14 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [91-93]

Konsensbasierte Empfehlung 3.E8 (modifiziert 2025)

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.

Literatur: [91-93]

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 [91].

In Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie (Tabelle 14) kann bereits innerhalb der ersten 2 Monate nach Therapiebeginn eine deutliche Verminderung der

Spermienkonzentration gezeigt werden, eine Azoospermie wird frühestens nach 2 Monaten erreicht [91,94].

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 [95].

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 [91]. Bei Einsatz alkylierender Substanzen, die auch die spermatogonialen Stammzellen vernichten, kann diese Erholung ausbleiben oder zeitlich erheblich verzögert erfolgen [91].

Die zugrundeliegenden Mechanismen der Spermatogeneseerholung 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 [91].

Das Vorliegen einer Azoospermie im Ejakulat ist nicht gleichbedeutend mit einer testikulären Azoospermie. Durch die Technik der mikrochirurgischen testikulären Spermienextraktion können in bis zu 58 % der azoospermen Männer vor Therapiebeginn und bei bis zu 75% der Patienten mit persistierender Azoospermie post-Chemotherapie Spermien extrahiert werden [96]. Die Erfolgsrate der testikulären Spermienextraktion (TESE) ist höher, wenn keine alkylierenden Substanzen in Abhängigkeit vom Malignom 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 14) [91,92].

Es gibt aus den verfügbaren Daten keinen Hinweis darauf, dass Nachkommen von männlichen Langzeitüberlebenden nach einer Tumortherapie ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Krebserkrankungen aufweisen [97].

Tabelle 14 Zytostatika, die permanent oder passager eine Azoospermie oder Reduktion der Spermienzahlen verursachen (modifiziert nach [88,89]).

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	Nukleosidanalogon
	Vinblastin	50 mg/m ²	Mikrotubulininhibitor
Passagere Azoospermie/ passagere Reduktion der Spermienzahlen	Methotrexat		Mitosehemmung
	Mercaptopurin		Mitosehemmung
	Vincristin		Mitosehemmung
	Vinblastin		Mitosehemmung
	Bleomycin		DNA-Strangbrüche
	Dactinomysin		DNA-Strangbrüche

Ungeklärter Langzeiteffekt	Carboplatin		Alkylanz
----------------------------	-------------	--	----------

Konsensbasierte Empfehlung 3.E9 (geprüft 2025)

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.	
Literatur: [91, 94], Vergleich Tabelle 14	

3.4 Gonadotoxizität durch Immuntherapien / zielgerichtete Therapien

Die Immuntherapien und die zielgerichtete Therapie haben in den letzten Jahrzehnten in der Krebstherapie sehr stark an Bedeutung gewonnen. Zu beiden Kategorien gibt es mehrere Unter- und Substanzgruppen und eine immer weiter steigende Anzahl an zugelassenen Einzelsubstanzen [98,99]. Allerdings liegen bis jetzt nur sehr begrenzte Daten zur potenziellen Gonadotoxizität dieser Substanzen vor. Darüber hinaus werden die Substanzen innerhalb einer Substanzgruppe hinsichtlich ihres fertilitätsgefährdenden Potentials nicht immer gleich bewertet, so dass generelle Aussagen erschwert sind [100-102].

In der zielgerichteten Tumortherapie zeigt der als Erstes zur Behandlung zugelassene Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib einen sehr moderaten Effekt auf die Spermatogenese mit Einschränkungen der Spermienkonzentration auf < 1 Mio. Spermien/ ml bis hin zu normalen Spermienkonzentrationen [99,103-106]. Die unbeeinträchtigte Schwangerschaftsinduktion und gesunde Nachkommen sind beschrieben [107-109]. Im Tierversuch mit Imatinib-behandelten Mäusen zeigten sich aber intratestikulär eine Zunahme apoptotischer Prozesse im Keimepithel und Störungen der Blut-Hoden-Schranke mit Nachweis von Imatinib im Seminalplasma. Die Ergebnisse deuten auf eine mögliche Schädigung der Spermatogenese durch Imatinib hin [110].

Negative Effekte von Imatinib auf die Spermatogenese konnten auch im Rahmen einer Studie unter Einschluss von 48 entsprechend behandelten Männern mit CML nachgewiesen werden [111].

Der monoklonale CD30-Antikörper Brentuximab Vedotin ist bisher in klinischen Studien noch nicht bezüglich möglicher Effekte auf die Spermatogenese untersucht worden. In der Produktbeschreibung wird aber darauf hingewiesen, dass „in präklinischen Studien

(...) die Behandlung mit Brentuximab Vedotin Hodentoxizität (verursachte) und (...) möglicherweise die männliche Fertilität verändern (kann).“ „Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.“

Für die Hedgehog Inhibitoren Vismodegib und Sonidegib weisen laut Fachinformationen lediglich die präklinischen Daten für das Sonidegib in der Gesamteinschätzung auf eine mögliche irreversible Einschränkung der männlichen und weiblichen Fertilität hin [101,102].

Die Fachinformation zum Multikinaseinhibitor Sunitib informiert aufgrund präklinischer Daten über die mögliche Beeinträchtigung der Fertilität beider Geschlechter [112].

Unter den monoklonalen Antikörpern sind die Immuncheckpointinhibitoren (ICI) eine breit in der Onkologie eingesetzte Substanzgruppe. Hinsichtlich der Fertilität bestehen für diese Gruppe aktuell wenig Bedenken einer direkten Schädigung der männlichen Reproduktionsorgane durch die Substanz [113]. Es kann aber durch die entkoppelte Entzündungsreaktion indirekt zum Auftreten von Autoimmunhyphosiden und einem konsekutiven Ausfall der gonadal stimulierenden Hormone FSH und LH kommen [100,114,115]. Zudem sind in Fallberichten Epididymoorchitiden in Zusammenhang mit der Gabe von ICI beschrieben [116].

Die Fachinformation für das Immunkonjugat Enfortumab empfiehlt explizit aufgrund tierexperimenteller Daten Männern vor Behandlung Spermienproben einfrieren und lagern zu lassen [117].

Die Wirkung des onkolytischen Virus Talimogen laherparepvec besteht neben der Infektion von Melanomzellen mit veränderten Herpes Simplex Viren und deren Vermehrung auch in einer Aktivierung des Immunsystems. Für die Zulassung lagen auch hier keine klinischen Daten zum Einfluss auf die männliche Fertilität vor (FI Talimogen laherparepvec).

Für die zugelassenen CAR-T Zelltherapien Tisagenlecleucel, Brexucabtagen, Axicabtagen fehlen klinische und tierexperimentelle Daten hinsichtlich der Beeinträchtigung der männlichen Fertilität, jedoch ist eine Lymphodepletion Teil des Gesamtbehandlungsschemas [118-120]. Hier ist es notwendig, die dafür eingesetzten Chemotherapeutika im Hinblick auf ihr fertilitätsschädigendes Potential einzuschätzen (siehe Kapitel 3.3).

Auch der bispezifische Antikörper Blinatumomab wird im Rahmen einer Vorbehandlung einer Kombinationschemotherapie angewendet ([121], siehe Kapitel 3.3). Für die Substanz an sich wurden jedoch tierexperimentelle Untersuchungen zur Einschränkung der männlichen Fertilität durchgeführt, die keine negativen Effekte nachweisen konnten [122].

Zusammenfassend ist die Datenlage nicht ausreichend, um die Effekte der immensen Anzahl an Immun- und zielgerichteten Therapien auf die reproduktive Funktion des Mannes für jede einzelne Substanz sicher einschätzen zu können [21,91].

Der Effekt im präpubertären Hoden ist noch problematischer, da in die Pubertätsentwicklung auch der Gonade eingegriffen wird und Effekte auf die Leydigzelle zudem die endokrine Entwicklung beeinflussen können [123,124].

Konsensbasiertes Statement 3.S15 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [21, 91, 100-124]

Konsensbasierte Empfehlung 3.E10 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patienten sollen über die potentielle Gonadotoxizität von Immuntherapien / zielgerichteten Therapien aufgeklärt werden. Bei aktuellem oder zukünftigem Kinderwunsch sollen fertilitätserhaltende Maßnahmen mit dem Patienten unter Kenntnis der anstehenden Therapie diskutiert werden.

Literatur: [21, 91, 100-124]

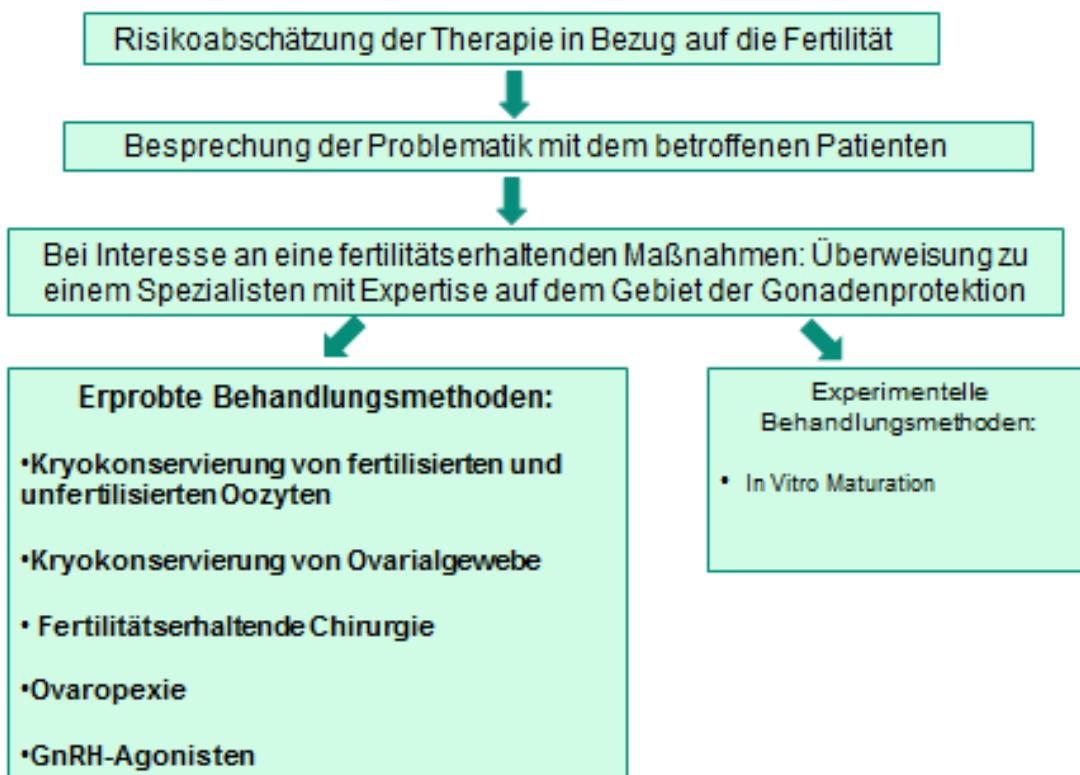
4 Methoden der Fertilitätsprotektion bei Mädchen und Frauen

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 Wünsche der Patientin, eine mögliche ovarielle Beteiligung an der Krebserkrankung sowie die eingesetzten gonadotoxischen Maßnahmen müssen dabei berücksichtigen werden und erfordern eine frühzeitige, intensive interdisziplinäre Kommunikation u.a. von Gynäkolog*innen, Onkolog*innen, Strahlentherapeut*innen und Reproduktionsmediziner*innen.

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 X)

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



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 6.0, AWMF-Registernummer: 032/035OL**. Um dem Leser die Möglichkeit zu geben, die verschiedenen Tumorentitäten auch hier einheitlich dargestellt zu bekommen, wurden die entsprechenden Statements, Empfehlungen und Hintergrundtexte aus der S3-Leitlinie in die S2k-Leitlinie übernommen. Die original übernommenen Statements und Empfehlungen sind entsprechend markiert.

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 [125]. Unabhängig davon, ob ein fertilitätserhaltendes Vorgehen gewählt wird, wird die Durchführung eines chirurgischen Stagings (siehe hierzu S3-Leitlinie maligner Ovarialtumore) empfohlen.

Die einfache Zystektomie des betroffenen Ovars bei BOT ist – verglichen mit der Durchführung einer Ovarektomie – mit einem ca. 2 bis 4-fach höheren Rezidivrisiko verbunden, sodass die einfache Zystektomie bei noch vorhandenem gesundem Ovar der Gegenseite und Wunsch nach Fertilitätserhalt individuell diskutiert werden sollte [126-129]. Bzgl. der Konzeptionschance zeigte sich darüber hinaus kein Unterschied bei Frauen mit Zystektomie (n=1142) vs. Salpingo-Oophorektomie (n=1839) in der Metaanalyse von Wang & Fang, so dass sich kein Benefit durch die alleinige Zystenexstirpation ergibt [128], dies wurde auch durch die Metaanalyse von Li N. et al [129] bestätigt.

Konsensbasiertes Statement 4.S15 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt Hinweise, dass Zystektomie anstatt Ovarektomie sowie fertilitätserhaltendes Vorgehen anstatt bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit höheren Rezidivraten assoziiert sind.	
Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 6.0, Januar 2024, AWMF-Nr.: 032/035 OL.	

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms empfiehlt bei Patientinnen mit BOT und abgeschlossener Familienplanung ein komplettes operatives Staging mittels Adnexexstirpation beidseits, Zytologie, Biopsien bzw. Resektion aller auffälligen Areale und eine Omentektomie. Die Rolle der Hysterektomie wird kontrovers diskutiert, sodass der Uterus, sofern er sich intraoperativ unauffällig zeigt, bei entsprechendem Wunsch der Patientin belassen werden kann. Eine aktuelle Meta-Analyse von Raimondo et al., zeigte eine höhere Rezidivrate bei den Frauen mit BOT und Uteruserhalt vs. den Frauen nach entsprechender Stagingoperation mit Hysterektomie (OR 0,23; p<0,001) [130]. Das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben unterschied sich nicht in der Gruppe der Frauen mit BOT und Hysterektomie vs. der Gruppe der Frauen mit Uteruserhalt (OR 1,26; p = 0,77 beim tumorspezifischen Überleben und OR 4,23; p = 0,11 beim Gesamtüberleben) [130]. Bei abgeschlossener Familieplanung sollte die Komplettierungsoperation entsprechend der neuen Ovarialkarzinomleitlinie durchgeführt werden (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 6.0, AWMF-Registernummer: 032/035OL).

4.1.1.2. Ovarialkarzinom

Es gibt keine prospektiv randomisierten Studien zum Fertilitätserhalt beim frühen epithelialen Ovarialkarzinom. In den publizierten Kohortenstudien, die zumeist retrospektiv ausgewertet wurden, hat sich insgesamt eine erhöhte Rezidivrate nach Fertilitätserhalt auch beim frühen Ovarialkarzinom gezeigt, allerdings gilt diese Aussage nur bei unselektierten (und kleinen) Kollektiven [107].

Bei unilateralem serösen, muzinösen oder endometroiden 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 [131-133]. Munnell beschreibt eine mikroskopische Metastasierung in kontralateralen Ovar bei 12% der Patientinnen mit frühen epithelialen Ovarialkarzinom [134], so dass er routinemässig eine Biopsie des kontralateralen Ovars beim fertilitätserhaltenden Vorgehen vorschlug.

Aufgrund der mangelnden Daten zur onkologischen Sicherheit muss eine individuelle Risikoabschätzung bei einem invasiven Ovarialkarzinom hinsichtlich einer ovariellen Stimulation erfolgen.

Jedoch muss beachtet werden, dass assistierte Reproduktionsverfahren bei einem low grade serösen Ovarialkarzinom womöglich kontraindiziert sind und nach Umsetzung des Kinderwunsches eine Komplettierungsoperation erfolgend sollte [131].

Klarzellige Ovarialkarzinome werden nach der gültigen WHO-Klassifikation von 2014 als G3 Tumore klassifiziert. Damit wird gemäß gültiger deutscher onkologischer Leitlinie ein fertilitätserhaltendes Vorgehen in diesem Subkollektiv nicht empfohlen.

Ein systematischer Review hat dennoch 60 Patientinnen mit Fertilitätserhalt bei einem klarzelligen Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IA & FIGO IC analysiert und keine erhöhten Rezidivraten (16,6%) bei einer Schwangerschaftsrate von 32% und Lebendgeburtenrate von 24% zeigen können, wobei bei 87,5% der Patientinnen mit FIGO IC eine postoperative Chemotherapie erfolgt, ist [135].

Generell erscheint ein Fertilitätserhalt jedoch nur sinnvoll bei sehr hoher ovarieller Reserve, da auch bei Fertilitätserhalt im Rahmen eines klarzelligen Tumors eine einseitige Ovarektomie (des betroffenen Ovars), sowie eine Biopsie der Gegenseite erforderlich ist [131,135]. Zu beachten gilt, dass Medikamente zur ovariellen Stimulation bei Frauen mit malignen epithelialen Ovarialkarzinomen generell nicht zugelassen sind und kleinere Studien Bedenken hinsichtlich der Sicherheit äußern, [131] während diese Bedenken in anderen kleineren Studien nicht belegt werden konnten [136].

Auch eine Metaanalyse (von 2223 Frauen mit vs. 5809 Frauen ohne Fertilitätserhalt in 8 Observationsstudien) von Frauen mit epithelialen Ovarialkarzinom (ausgenommen klarzellige Tumore) FIGO I zeigten keine Unterschiede im Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben nach Fertilitätserhalt nach adäquater Stagingoperation [137]. Zu einer identischen Aussage kam die Metaanalyse von Zang et al 2022 bei der 1126

Frauen mit Grade I Ovarialkarzinom untersucht wurden, von denen 343 nach FSS schwanger wurden mit einer Lebendgeburtenrate von insgesamt 27% bei einer durchschnittlichen Rezidivrate von 12% äquivalent zu den Frauen mit radikalem Operationsverfahren [138].

Es ist evlt. von Interesse der Leser*innen, die Metanalyse von Zhang etwas ausführlicher darzustellen, um die Beratung zu vereinfachen:

Eine aktuelle Meta-Analyse von 1126 Frauen mit fröhlem epithelialen Ovarialkarzinom nach fertilitätserhaltendem operativen Staging [138] zeigte in der gepoolten Datenanalyse eine Rezidivrate von 12%. Die Rezidivrate bei Frauen mit fertilitätserhaltendem Vorgehen verglichen mit Frauen mit komplettem chirurgischen Staging zeigte in dieser Meta-Analyse keinen signifikanten Unterschied, wobei ein Trend zu einer erniedrigten Rezidivrate nach fertilitätserhaltendem Vorgehen verzeichnet wurde (OR 0,77; p= 0,353) [138]. Das 5-Jahres Gesamtüberleben unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den Frauen nach fertilitätserhaltender Chirurgie vs. denjenigen nach radikaler Operation [138]. Die natürliche Konzeptionsrate bei Frauen nach fertilitätserhaltender chirurgischer Therapie beim fröhlem epithelialen Ovarialkarzinom lag gemäß Meta-Analyse bei 26% [138], was der natürlichen Konzeptionsrate in etwa gleichkommt. Die gepoolte Lebendgeburtenrate lag bei 27% [138]. Die gepoolte Schwangerschaftsrate lag bei 30% [138]. Bisher gibt es wenig Daten zur onkologischen Sicherheit nach ovarieller Stimulation. Zhang et al. [138], beschrieben in ihrer Metaanalyse lediglich 16 Patientinnen nach assistierten reproduktiven Massnahmen, wobei keine Aussagen zur onkologischen Sicherheit getroffen wurde. Frauen mit fröhlem epithelialen Ovarialkarzinom sollten vor Durchführung assistierter Reproduktionsmaßnahmen über die sehr dünne Datenlage, sowohl bezogen auf die onkologische Sicherheit als auch bezogen auf die Erfolgschancen der Reproduktionsmassnahmen aufgeklärt werden.

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. Darüber hinaus sollte eine Schwangerschaft erst nach einem rezidivfreien Intervall von 2 Jahren nach Erstdiagnose angestrebt werden [135].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E11 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 4.E11 (geprüft 2025)

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 6.0, Januar 2024, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E12 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 6.0, Januar 2024, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

4.1.1.3. Keimstrangstromatumoren des Ovars

Die operative Therapie orientiert sich bei den Keimstrangstromatumoren (70% bestehend aus Granulosazelltumoren) 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 (in Abhängigkeit vom Tumorstadium) erwogen werden.

Es besteht, soweit makroskopisch nicht befallen, meist keine Routine-Indikation für eine Hysterektomie. Allerdings zeigte eine aktuelle Analyse von insgesamt 2680 Frauen mit Granulosazelltumor ein signifikant schlechteres 5-Jahresüberleben bei den Frauen mit alleiniger einseitiger Salpingo-Oophorektomie (HR 1,67; $p < 0,001$) als bei den Frauen mit Hysterektomie und beidseitiger Adnexextirpation [139].

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 [140-144].

Aufgrund des bis zu 20 Jahre vorhandenen Rezidivrisikos sollte v.a. bei Granulosazelltumoren eine langfristige Nachsorge gewährleistet werden [145].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E13 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen sollte bei jungen Patientinnen erwogen werden.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 6.0, Januar 2024, 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 [146-150] und Reviews zum Thema [144,151-153] 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 [154].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E14 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 6.0, Januar 2024, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E15 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialkarzinome“ in der Version 6.0, Januar 2024, AWMF-Nr.: 032/035 OL.

4.1.2 Zervixkarzinom

Für die Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom existiert eine S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL)

Bezüglich der Empfehlungen und Statements zum Fertilitätserhalt bei Frauen mit Zervixkarzinom verweisen wir auf die S3-Leitlinie. Die aktuellen Empfehlungen und Statements, sowie Hintergrundtexte können auf der Seite des Leitlinienprogramms der Onkologie unter folgendem Link abgerufen werden: [Leitlinienprogramm Onkologie: Zervixkarzinom \(leitlinienprogramm-onkologie.de\)](http://leitlinienprogramm-onkologie.de)

Um den Leser*innen die Möglichkeit zu geben, die verschiedenen Tumorentitäten auch hier einheitlich dargestellt zu bekommen, wurden die Statements, Empfehlungen und Hintergrundtexte aus der Sk3-Leitlinie in die S2k-Leitlinie übernommen. Die original übernommenen Statements und Empfehlungen sind entsprechend markiert.

Fertilitätserhaltende operative Methoden sind die Konisation, die Zervixamputation, die abdominelle radikale Trachelektomie und die vaginale radikale Trachelektomie [155]. Neben dem Uterus ist bei Kinderwunsch auch auf einen Erhalt der Ovarien zu achten.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E16 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Stadium IA1 ohne Risikofaktor soll folgendermaßen therapiert werden:

Operation:

- Lymphknotenentfernung ist nicht indiziert.
- nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Sicherheitsbedürfnis der Patientin:
 - einfache Hysterektomie.
- bei Kinderwunsch:
 - Konisation (in sano) mit Zervixkürettage.
- bei positiven Rändern im Konisat (R1):
 - Wiederholung der Konisation oder
 - Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage).
- nach erfolgreicher Schwangerschaft:
 - sekundäre Hysterektomie möglich, v.a. bei HPV-Persistenz, PapAuffälligkeiten, Wunsch nach maximaler Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix.

Radio(chemo)therapie:

- nicht indiziert.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 2.2 März 2022, AWMF-Nr.: 032/033 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E17 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Stadium IA1 mit Lymphgefäßinfiltration (L1) soll folgendermaßen therapiert werden:

Operation:

- Sentinellymphonodektomie ist indiziert.
- nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Sicherheitsbedürfnis der Patientin:
 - einfache Hysterektomie.
- bei Kinderwunsch:
 - Konisation (in sano) mit Zervixkürettage.
- bei positiven Rändern im Konisat (R1):
 - Wiederholung der Konisation oder
 - Durchführung einer Trachelektomie (in sano, mit prophylaktischer Permanentcerclage).
- nach erfolgreicher Schwangerschaft:
 - sekundäre Hysterektomie möglich, v.a. bei HPV-Persistenz, PapAuffälligkeiten, Wunsch nach maximaler Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix.

Radio(chemo)therapie:

- nicht indiziert.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 2.2 März 2022, AWMF-Nr.: 032/033 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E18 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Stadium IA1 mit mindestens zwei Risikofaktoren
und Stadium IA2 mit bis zu einem Risikofaktor
sollte folgendermaßen therapiert werden:

Operation:

- nach abgeschlossener Familienplanung bzw. bei besonderem Sicherheitsbedürfnis der Patientin und histologisch negativen Lymphknoten (pelvin) nach operativem Staging mittels SNB:
 - Hysterektomie (ggf. mit Adnexitomie beidseits) ohne Resektion der Parametrien (Piver I).
- bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten nach operativem Staging mittels SNB:
 - Konisation mit Zervixkürettage oder
 - radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage.
- bei tumorbefallenen Sentinellympknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen:
 - paraaortale Lymphonodektomie (operatives Staging).
- bei prämenopausalen Patientinnen:
 - Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion
- bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
 - operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie
- nach erfolgreicher Schwangerschaft:
 - sekundäre Hysterektomie, v.a. bei HPV-Persistenz, PAPAAuffälligkeiten, Wunsch nach Sicherheit, eingeschränkter oder aufgehobener Beurteilbarkeit der Zervix.

Radio(chemo)therapie:

- bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren:
 - R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 2.2 März 2022, AWMF-Nr.: 032/033 OL

Ob die radikale Trachelektomie im Vergleich zur Konisation (mit freien Schnitträndern) im Stadium pT1a2 ohne Lymphgefäßinfiltration eine höhere Sicherheit bietet, ist unklar. Ein parametraner Befall ist in diesem Stadium unwahrscheinlich, so dass der Nutzen einer radikalen Trachelektomie im Vergleich zur Konisation (oder einfachen Trachelektomie) in diesen frühen Stadien nicht eindeutig zu beurteilen ist. Eine radikale Trachelektomie geht mit einer höheren Morbiditätsrate einher [156-158]. In allen vorliegenden retrospektiven Studien ist bei einer Infiltrationstiefe von < 5 mm und trotz zusätzlichem Vorliegen von einzelnen Risikofaktoren (L1, V1, G3?) ein organerhaltendes Vorgehen anderen Verfahren gleichwertig [159,160]. Auch bei fehlendem Wunsch nach Fertilitätserhalt besteht aus onkologischer Sicht keine Indikation zur Durchführung einer Hysterektomie [159,160]. Bei Wunsch nach maximaler Sicherheit kann diese als einfache Hysterektomie mit der Patientin diskutiert werden. Die Patientinnen im Stadium pT1a1/pT1a2 mit mehreren Risikofaktoren und Organerhaltung müssen präoperativ informiert werden, dass bei postoperativ ≥ 3 Risikofaktoren eine adjuvante postoperative Radio(chemo)therapie empfohlen wird. Dies ist aber mit einem Fertilitätserhalt nicht vereinbar.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E19 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Stadium IA2 mit mindestens zwei Risikofaktoren
sollte folgendermaßen therapiert werden:

Operation (kein Fertilitätserhalt möglich) mit SNB:

- bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging:
 - radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexitomie beidseits) mit Resektion der medialen (Uterus-nahen) Hälfte der Parametrien (Piver II).
- bei tumorbefallenen Sentinellympknoten oder pelvinen Lymphknoten metastasen:
 - zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging).
- bei prämenopausalen Patientinnen:
 - Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion.
- bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
 - operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie.

Radio(chemo)therapie:

Konsensbasierte Empfehlung 4.E19 (geprüft 2025)

- bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren:
 - R(CH)T im histologisch nachgewiesenen Ausbreitungsfeld.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 2.2 März 2022, AWMF-Nr.: 032/033 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E20 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Stadium IB1 und IIA1

sollte folgendermaßen therapiert werden:

Operation:

- bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging
 - radikale Hysterektomie mit Resektion der medialen (Uterus-nahen) Hälfte der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II)
 - mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1).
- bei Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren:
 - Operatives Staging mittels SNB und
 - radikale Hysterektomie mit Resektion der medialen (Uterus-nahen) Hälfte der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II)
 - mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1).
- bei Kinderwunsch und Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren:
 - Operatives Staging mittels SNB und
 - radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage.
- nach abgeschlossener Familienplanung:
 - sekundäre Hysterektomie.
- bei pelvinen Lymphknotenmetastasen:

Konsensbasierte Empfehlung 4.E20 (geprüft 2025)

- zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging).
- bei postmenopausalen Patientinnen
 - Adnexitomie beidseits
- bei prämenopausalen Patientinnen:
 - Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion.
- bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
 - operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie.
 - Radio(chemo)therapie:

Radio(chemo)therapie:

- bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren nachgewiesenen Risikofaktoren:
 - R(CH)T
- bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin:
 - R(CH)T

Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 2.2 März 2022, AWMF-Nr.: 032/033 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E21 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Stadium IB2, IIA2 und IIB mit maximal 2 Risikofaktoren sollte folgendermaßen therapiert werden:

Operation:

- bei negativen Lymphknoten (pelvin) nach Operativem Staging:
 - radikale Hysterektomie (ggf. mit Adnexitomie beidseits) Typ Piver III
 - mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette.
- bei pelvinen Lymphknotenmetastasen:
 - zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie (Operatives Staging)

Konsensbasierte Empfehlung 4.E21 (geprüft 2025)

- bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
 - operative Entfernung derselben vor einer Radio(chemo)therapie.
- bei Scheidenbefall:
 - (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreiem Resektarand.
- bei postmenopausalen Patientinnen:
 - Adnexitomie beidseits
- bei prämenopausalen Patientinnen mit Adenokarzinom:
 - Adnexitomie beidseits.
- bei prämenopausalen Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom:
 - prätherapeutische Ovariopexie zum Erhalt der intrinsischen Ovarialfunktion, sowohl vor geplanter R(CH)T als auch während der OP bei notwendiger adjuvanter Therapie.

Radio(chemo)therapie:

- bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren:
 - R(CH)T.
- bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin:
 - R(CH)T.
- Stadium IIB:
 - R(CH)T bevorzugt.

Das Bestrahlungsvolumen sollte sich nach der Anatomie und dem histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall richten.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 2.2 März 2022, AWMF-Nr.: 032/033 OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E22 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium und Kinderwunsch sollen fertilitätserhaltende Therapieoptionen angeboten werden.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ in der Version 2.2 März 2022, AWMF-Nr.: 032/033 OL

4.1.3 Endometriumkarzinom

Für die Behandlung von Patientinnen mit Endometriumskarzinomen existiert eine S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-034OL).

Bezüglich der Empfehlungen und Statements zum Fertilitätserhalt bei Frauen mit fruhem Endometriumkarzinom verweisen wir auf die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Die aktuellen Empfehlungen und Statements, sowie Hintergrundtexte können auf der Seite des Leitlinienprogramms der Onkologie unter folgendem Link abgerufen werden: [Leitlinienprogramm Onkologie: Endometriumkarzinom \(leitlinienprogramm-onkologie.de\)](http://leitlinienprogramm-onkologie.de).

Um den Leser*innen die Möglichkeit zu geben, die verschiedenen Tumorentitäten auch hier einheitlich dargestellt zu bekommen, wurden die Statements, Empfehlungen und Hintergrundtexte aus der Sk3-Leitlinie in die S2k-Leitlinie übernommen. Die original übernommenen Statements und Empfehlungen sind entsprechend markiert.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E23 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung und endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53-wt und L1CAM-negativem 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.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E23 (geprüft 2025)

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024,
AWMF Registernummer: 032-034OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E24 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines endometrioiden cT1a, ohne Myometriuminfiltration G1, p53-wt und L1CAM-negativen Endometriumkarzinoms Uterus und Adnexe erhalten werden, wenn der Patientin eine Beratung durch eine Reproduktionsmedizinerin/ Reproduktionsmediziner zur Beurteilung der Chancen der Erfüllung eines Kinderwunsches empfohlen wurde.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024,
AWMF Registernummer: 032-034OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E25 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53-wt und L1CAM-negativem 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 (m/w/d) die Diagnose eines gut differenzierten (G1) endometrioiden EC, das Progesteronrezeptoren exprimiert, gestellt wurde.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024,
AWMF Registernummer: 032-034OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E26 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53-wt und L1CAM-negativem Endometriumkarzinom 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 so weit wie möglich ausgeschlossen wurde.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E26 (geprüft 2025)

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024,
AWMF Registernummer: 032-034OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E27 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53-wt und L1CAM negativem Endometriumkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine suffiziente medikamentöse Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 200-250 mg/d/p.o.) oder Megestrolacetat (160-200 mg/d/p.o.) oder einem Levonorgestrel-IUP (52 mg) erfolgt.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024,
AWMF Registernummer: 032-034OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E28 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024,
AWMF Registernummer: 032-034OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E29 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Patientinnen mit endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53 wt und L1CAM-negativem Endometriumkarzinom ohne aktuellen Kinderwunsch sollte eine Erhaltungstherapie (Levonorgestrel-IUP, orale Kontrazeptiva, zyklische Gestagene) erfolgen und alle 6 Monate eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E29 (geprüft 2025)

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024,
AWMF Registernummer: 032-034OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E30 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024,
AWMF Registernummer: 032-034OL

Konsensbasierte Empfehlung 4.E31 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines endometrioiden Endometriumkarzinoms (cT1a, G1, p53-wt und L1CAM-negativ) 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 MRT zum Ausschluss eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration,
- Diagnose durch einen in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen (m/w/d) gestellt oder bestätigt,
- Behandlung mit MPA oder MGA oder LNG-IUD (52 mg),
- nach 6 Monaten erneute Hysteroskopie mit Abrasio sowie Bildgebung. Wenn kein Ansprechen, Hysterektomie,
- bei kompletter Remission Anstreben der Schwangerschaft (Reproduktionsmediziner (m/w/d)),
- falls aktuell kein Kinderwunsch besteht: Erhaltungstherapie und alle 6 Monate Endometriumbiopsie,

Konsensbasierte Empfehlung 4.E31 (geprüft 2025)

- nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches: totale Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation empfehlen.

Leitlinienadoption: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024, AWMF Registernummer: 032-034OL

EC sind Malignome, die unbehandelt meistens zum Tod führen. Die Mehrzahl der EC in frühen Stadien mit guter Differenzierung werden in 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. Der Patientin soll erläutert werden, 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 [161].

Ruiz et al. analysierten die Daten von 23.231 Patientinnen mit EC-Stadium I, die < 50 Jahre alt waren. 873 von ihnen waren konservativ behandelt worden. In der multivariaten Analyse hatten Patientinnen im Stadium IA ein 5 Jahresüberleben von 97,5 % (Hysterektomie) bzw. 97,5 % (konservative Therapie mit Gestagenen). Bei den Patientinnen im Stadium I B betrugen die Überlebensraten 97,5 % (Hysterektomie) und 75 % (Gestagene) [162].

Gonthier et al. identifizierten aus der SEER-Datenbank 1106 Frauen mit auf das Endometrium beschränkten EC G2 oder G3, die jünger als 45 Jahre alt waren. Bei 49 Patientinnen wurde eine uteruserhaltende Therapie durchgeführt. Das 5 Jahres Gesamtüberleben betrug 94,8 % (Hysterektomie) bzw. 78,2 % (Uteruserhalt) (HR=6,6; 95 % KI=3,3-13,4). Das krankheitsspezifische Überleben betrug 99,3 % (Hysterektomie) und 86,2 % (Uteruserhalt) (HR=15,8 %; 95 % KI=5,5-45,2) [163].

Greenwald et al. bestimmten das 15-Jahresüberleben von 6.339 Frauen mit EC Stadium I G1/G2, aus der SEER Datenbank (1993-2012). Nach propensity score matching betrug die krebsspezifische Mortalität 9,2 % (95 % KI=3,4 %-24 %) bei den konservativ behandelten Frauen und 2,1 % (95 % KI=1,5-2,8 %) bei Patientinnen nach Hysterektomie. Durch Verwendung anderer Definitionen wurde dann jedoch kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit gefunden [164].

Gunderson et al. [165] 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.

Gallos et al. [161] 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 konservativ behandelten EC-Patientinnen verstarben an ihrer Erkrankung.

Eine 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 [166].

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 [167]. 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 [167].

Eine weitere Metaanalyse dieser Gruppe fand, dass die Remissionsrate bei konservativer Therapie höher war, wenn die Probengewinnung zur Diagnosestellung durch operative Hysteroskopie durchgeführt worden war (OR für Remission 0,2,31; 95 % KI=1,10-4,84) [168].

Zur Abhängigkeit der Erfolgsrate einer konservativen Therapie des frühen EC bei Kinderwunsch von der p53 und L1CAM –Expression liegen keine Daten vor. Es ist aber logisch bei den frühen EC, die eine p53-Mutation oder eine L1CAM –Überexpression aufweisen, angesichts der ungünstigen Prognose von einem fertilitätserhaltenden Vorgehen abzuraten. Die immunhistochemische Bestimmung von L1CAM, die generell mit dem Empfehlungsgrad 0 empfohlen wird, sollte großzügig durchgeführt werden, wenn eine fertilitätserhaltende Therapie geplant wird. In einer aktuellen Metaanalyse hatten die Expression des Estrogen- und /oder Progesteronrezeptors keine prädiktive Aussagekraft bezüglich des Ansprechens von Endometriumhyperplasien mit Atypien oder frühen EC auf eine konservative Therapie mit oralen Gestagenen. Bei der Therapie mit einem Levonorgestrel-IUP hatten ER- und PR-Expression eine signifikante prädiktive Aussagekraft. Die Genauigkeit war aber zu gering, um einen klinischen Einsatz zu empfehlen [169]. Auch die schon genannte Metaanalyse von Guillon et al. fand keinen signifikanten prädiktiven Wert für die Expression der beiden Steroidrezeptoren [168].

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) [170,171].

4.2 Ovariopexie und Gonadenschutz bei Bestrahlung

M. Korell, E. Reiser

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 [172].

Die Auswirkungen einer Bestrahlung auf die Eierstockfunktion sind erheblich. Bereits 2 Gy Strahlendosis für die Ovarien (LD50) reduzieren die Follikeldichte um die Hälfte [22]. Eine Radiatio zur kompletten Ausschaltung der Ovarialfunktion z.B. bei Frauen mit Brustkrebs wird mit durchschnittlich 15 Gy durchgeführt [173]. Dabei ist die Strahlenwirkung auf die Ovarien stark altersabhängig [174].

Durch Transposition der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld wird das Risiko für eine radiogene Ovarialinsuffizienz reduziert. 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 Alter, Allgemeinzustand, Prognose sowie eine möglicherweise geplante gonadotoxische Chemotherapie Berücksichtigung finden.

Konsensbasiertes Statement 4.S17 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Durch Transposition der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld wird das Risiko für eine radiogene Ovarialinsuffizienz reduziert.	
Literatur: [176, 177, 183, 184]	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E32 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei einer Radiatio/Radiochemotherapie des kleinen Beckens soll eine Ovariopexie je nach Tumorstadium und Entität zur Erhaltung der ovariellen Funktion diskutiert werden.	
Literatur: [176, 177, 183, 184]	

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 [175]. 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 Klammerhaftgeräte 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.S18 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer Ovariopexie kann eine gleichzeitige Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung je nach Tumorstadium und Entität erfolgen. Es gibt keine ausreichende Datenlage zur späteren Schwangerschaft.

Literatur: [176, 177, 183, 184]

4.2.3. Ergebnisse

Die Ergebnisse einer Ovarialtransposition vor Radiatio sind von verschiedenen Faktoren abhängig und daher nur schwierig allgemein zu beziffern. In einer Metaanalyse von 32 Publikationen über insgesamt 1377 Patientinnen wird eine Erfolgsrate bzgl. erhaltener Ovarialfunktion von 61,7 % (min 16,6 %, max 100 %) angegeben [176]. Dabei ist durchaus auch von einem erheblichen Publikationsbias auszugehen, da viele Fälle bzw. Studien mit schlechter Erfolgsrate nicht veröffentlicht sein dürften [177].

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 [178,179]. 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 [180]. 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 [181]. 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 [182]. So führt eine Radiatio des gesamten Beckens wesentlich häufiger zu einem Ovarialversagen trotz Transposition als ein lokales Afterloading (35 % versus 6 %) [183]. 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 [184]. Dabei sollte ein Sicherheitsabstand von etwa 2 cm einkalkuliert werden, da durch Lagewechsel auch die Ovarien ihre Position verändern können [185].

Insgesamt muss von einer hohen Effektivität der Ovartransposition zum Erhalt der Eierstocksfunction ausgegangen werden. Dennoch sind Schwangerschaften z.B. nach bestrahltem Zervixkarzinom aus verschiedenen Gründen auch nach Ovartransposition selten [186]. Einerseits spielt es eine Rolle, ob nach Beendigung der onkologischen Therapie noch Kinderwunsch besteht und ggf. auch reproduktionsmedizinische Maßnahmen erwogen werden [187]. 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 Radiotherapie reduziert, sondern auch die Größe der Gebärmutter ist umso kleiner je früher im Kindesalter bestrahlt wurde [188]. Eine Uterustransposition bei Frauen mit nicht-gynäkologischen Karzinomen im Becken (z.B. Rektum) könnte die Schädigung der Gebärmutter durch Bestrahlung vorbeugen. In einer Studie von Ribeiro et al. [189] konnte die Gebärmutter bei 6 von 8 Frauen erfolgreich aus dem Bestrahlungsfeld verlagert werden und 2 Frauen im Anschluss eine erfolgreiche Schwangerschaft austragen. Dementsprechend ist bei vollständigem Funktionsausfall oder Fehlen der Gebärmutter eine Schwangerschaft und Geburt nur noch über Surrogat-Mutterschaft denkbar [190].

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. In 21,6% der Fälle war jedoch eine operative Therapie der Ovarialzyste erforderlich [176]. 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 % [191]. Die Häufigkeit von Metastasen an den Trokareinstichstellen („port site metastasis“) wird mit < 1 % angegeben [176].

4.3 GnRH-Agonisten

Frank Nawroth

4.3.1 Einleitung

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 [192]. Weil zahlreiche Chemotherapeutika in gleicher Weise außerdem ebenso nicht bzw. wenig stoffwechsel- sowie teilungsaktive

Zellen beeinflussen, muss dieser Wirkungsmechanismus zusätzlich kritisch hinterfragt werden.

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 (Amenorrhoe-Rate, FSH-Wert etc.) und nicht auf ausreichend großen Patientinnengruppen, in denen die AMH-Spiegel vor der Therapie sowie in einem ausreichend langen Zeitraum danach gemessen wurden. Auch die Aussagen zur Fertilität sind nur eingeschränkt verwendbar, weil die Nachbeobachtungszeiträume kurz sind und außerdem in aller Regel unklar ist, inwieweit überhaupt späterer Kinderwunsch bestand.

4.3.2 Studienlage

Nachfolgend dargestellt sind relevante Meta-Analysen und prospektive Studien, die zwischen 2016 – 1/2024 publiziert wurden (Tabelle 15).

Tabelle 15: Darstellung der Meta-Analysen und prospektive Studien zwischen 2016 – 1/2024 zum Fertilitätserhalt von GnRH-Agonisten

Referenz	Design	Ergebnisse nach Chemotherapie + GnRHa
Munhoz et al. 2016 [193]	Meta-Analyse	<p>signifikant häufiger Eumenorrhoe 6 bzw. ≥ 12 Monate nach Ende der Chemotherapie: OR 2,41 (1,40 – 4,15) bzw. OR 1,85 (1,33 – 2,59)</p> <p>signifikant höhere Schwangerschafts-Rate: OR 1,85 (1,02 – 3,36)</p>
Demeestere et al. 2016 [194]	prospektiv randomisierte Studie	<p>kein signifikanter Unterschied: AMH- und FSH-Wert</p> <p>kein signifikanter Unterschied: Schwangerschafts-Rate (53 vs. 43%)</p>
Leonard et al. 2017 [195]	prospektiv randomisierte Studie	signifikante Reduktion der Amenorrhoe-Rate 12-24 Monate nach Ende der Chemotherapie: 22 vs. 38%

		signifikante Reduktion der POI- Rate: 18,5 vs. 34,8% signifikant niedrigeres FSH 12 bzw. 24 Monate nach Ende der Chemotherapie kein signifikanter Unterschied im AMH-Abfall
Bai et al. 2017 [196]	Meta-Analyse	signifikant häufiger Wiedereintritt der Regel: OR 1,36 (1,19 – 1,56) signifikant höhere Schwangerschafts-Rate: OR 1,90 (1,06 – 3,41)
Senra et al. 2018 [197]	Meta-Analyse	signifikante Reduktion der POI- Rate: OR 0,60 (0,45 – 0,79) signifikant höhere Schwangerschafts-Rate: OR 1,43 (1,01 – 2,02)
Lambertini et a. 2018 [198]	Meta-Analyse	signifikante Reduktion der POI- Rate: OR 0,38 (0,26 – 0,57)
Chen et al. 2019 [199]	Meta-Analyse	signifikant häufiger Wiedereintritt der Regel: OR 1,60 (1,14 – 2,24) signifikante Reduktion der POI- Rate: OR 0,44 (0,31 – 0,61) signifikant häufiger Ovulationen: OR 2,47 (1,43 – 4,26)
Zheng et al. 2019 [200]	Meta-Analyse	signifikant häufiger Wiedereintritt der Regel: OR 1,29 (1,09 – 1,54) signifikante Reduktion der POI- Rate: OR 0,47 (0,31 – 0,71) kein signifikanter Einfluss auf Schwangerschafts-Rate: RR 1,40 (0,98 – 1,98)
Sofiyeva et al. 2019 [201]	Meta-Analyse	signifikant häufiger Wiedereintritt der Regel: OR 1,38 (1,18 – 1,63)

Zong et al. 2022 [202]	prospektiv randomisierte Studie	signifikante Reduktion der POI-Rate 12 Monate nach Ende der Chemotherapie: RR 0,23 (0,14 – 0,39)
Li et al. 2022 [203]	Meta-Analyse	signifikant häufiger Wiedereintritt der Regel: OR 3,04 (1,87 – 4,94) signifikant höhere Schwangerschafts-Rate nur bei negativen Hormonrezeptoren: OR 2,06 (1,03 – 4,11)
Xie et al. 2022 [204]	prospektive Studie	signifikant höhere AMH-Werte signifikant höhere FSH-Werte signifikant häufiger Wiedereintritt der Regel (93,5 vs. 82,3%)
Yuan et al. 2023 [205]	Meta-Analyse	signifikant höhere Schwangerschafts-Rate: OR 1,76 (1,16 – 2,67) signifikante Reduktion der POI-Rate: OR 0,42 (0,35 – 0,51) signifikant häufiger Wiedereintritt der Regel: OR 1,20 (1,11 – 1,30) signifikante Reduktion der Amenorrhoe-Rate 1-2 Jahre nach Ende der Chemotherapie: OR 0,50 (0,40 – 0,63)
Rodriguez-Wallberg et al. 2023 [206]	prospektiv randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie	<u>initiierte Studie mit nachfolgendem Protokoll:</u> Randomisierung von 300 Mamma-Ca-Pat. und bis zu 200 Pat. mit einem Lymphom, einer akuten Leukämie oder einem Sarkom in Chemotherapie + GnRHa vs. Chemotherapie + Placebo Follow up mit 7 Visiten über 5 Jahre, Interimsanalyse 12 Monate nach dem Therapieende der letzten Pat. Monitoring von:

		AMH, FSH, LH, Inhibin, Estradiol, Antral follicle count (AFC), Regelblutungen
Rodriguez-Wallberg et al. 2024 [207]	Kohorten-Studie (Krebsregister)	kein signifikanter Einfluss auf die Geburtenrate: OR 1,23 (0,80 – 1,89)

Die aktuell vorliegenden Studien und Meta-Analysen lassen einen protektiven Effekt der GnRHa vermuten. Aufgrund der heterogenen Studiendaten, limitierter Daten zur Veränderung der relevanten Outcome-Parameter wie das AMH und zu kurzer Nachbeobachtungszeiträume zur Beurteilung eines protektiven Langzeiteffektes sind weitere Untersuchungen für ein abschließendes Statement notwendig. Keine der zitierten Studien zeigte einen negativen Einfluss der GnRHa auf den Verlauf der Grunderkrankung.

Konsensbasiertes Statement 4.S19 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
GnRH-Agonisten sind als alleinige Option zur Fertilitätsprotektion aufgrund der heterogenen Studienlage nicht ausreichend.	
Literatur: [193-207]	

Konsensbasiertes Statement 4.S20 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Wenngleich der Menstruationszyklus nach GnRH-Agonisten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit wieder eintritt, ist der langfristige Nutzen im Hinblick auf die Fertilitätsprotektion aufgrund unzureichender und heterogener Studienergebnisse nicht abschließend beurteilbar.	
Literatur: [193-207]	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E33 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Konsensbasierte Empfehlung 4.E33 (modifiziert 2025)

GnRH-Agonisten können als fertilitätsprotektive Maßnahme nach ausführlicher Aufklärung angeboten werden.

Literatur: [193-207]

4.4 Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten, Vorkernstadien und Embryonen

D. M. Baston-Büst, J. Bender-Liebenthron, V. Nordhoff

4.4.1. Rationale

Die Kryokonservierung von Oozyten, Vorkernstadien (2PN Stadium) und Embryonen sind weltweit etablierte, reproduktionsmedizinische Techniken, die bei Patientinnen vor einer gonadotoxischen Therapie angewendet werden können, [208,209] wobei es bei der Kryokonservierung von Embryonen länderspezifisch unterschiedliche gesetzliche Regelungen gibt.

Zwei verschiedene Methoden zur Kryokonservierung von unbefruchteten Oozyten, Vorkernstadien und Embryonen sind denkbar: Das langsame Einfrierverfahren, ein Kryokonservierungsverfahren mit einer Äquilibrierung der Zellen, welches jedoch nur noch selten eingesetzt wird, sowie die Vitrifikation ohne Äquilibrierung der Zellen. Beide Verfahren verfolgen trotz ihrer unterschiedlichen Protokolle und Anwendungswegen gemeinsame Ziele [210]: eine reversible Arretierung des Zellmetabolismus bei -196 °C, die Strukturerhaltung der Zellen und ihrer genetischen Integrität, akzeptable Überlebensraten nach Kryokonservierung und Auftauen, sowie zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse.

Konsensbasiertes Statement 4.S21 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<ul style="list-style-type: none">Die Kryokonservierung von sowohl unfertilisierten Oozyten, Vorkernstadien als auch Embryonen sind weltweit etablierte, reproduktionsmedizinische Techniken, die vor einer gonadotoxischen Therapie angewendet werden können.Das Verfahren der Vitrifikation ist der aktuelle Goldstandard für alle Entwicklungsstufen ab der Oozyte.	

Konsensbasiertes Statement 4.S21 (modifiziert 2025)

Literatur: [208-2010]

4.4.2. Kontrollierte Stimulation der Ovarien bei Krebspatientinnen zur Oozytengewinnung

Für die Gewinnung von Oozyten für eine ART (Techniken der assistierten Reproduktion) mit anschließender Kryokonservierung stehen mittlerweile verschiedene Stimulationsprotokolle zur Verfügung [211,212]. Im Durchschnitt können vor zytotoxischen Therapien ca. 11-13 Oozyten gewonnen werden [209,213], die Anzahl gewonnener Eizellen nimmt mit zunehmendem Alter >35 Jahre deutlich ab. In der Aufklärung sollte die Patientin darauf hingewiesen werden, dass nicht unbedingt alle gewonnenen Oozyten reif sind und somit eingefroren werden können [213].

Eine aktuelle Metaanalyse aus 10 Studien, die 713 Krebspatientinnen (70% Brustkrebs, 12% hämatologische Krebserkrankungen) betrachtete, zeigte keine Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der gewonnenen und reifen Oozyten oder der Abbruchrate vor Oozytenentnahme in 30-35-jährigen Patientinnen gegenüber gesunden Kontrollen [214]. In einigen der in der Meta-Analyse aufgeführten Studien wurde eine höhere FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) -Dosis für die Stimulation angewendet, dies jedoch ohne Erwähnung des BMIs der Patientinnen [214].

Die ovarielle Stimulation kann zum ausschließlichen Ziel der Oozytengewinnung (ohne Embryo-Frischtransfer; [209,215,216] jederzeit gestartet werden („random start stimulation“). Die Anwendung von random start Stimulationen sollte das Zeitfenster von ca. 2 Wochen im Vergleich zu Start bei Zyklusbeginn nicht überschreiten [209,215,217-220] [221]. Die Abrufrate vitrifizierter Oozyten nach erfolgter gonadotoxischer Therapie liegt bei unter 10% mit einer Lebendgeburtenrate von ca. 21% nach dem Warming (Auftauen; [213]). Ein Vergleich von Stimulationen für Krebspatientinnen, die konventionell zu Zyklusbeginn gestartet wurden gegenüber „Random start“ Stimulationen zeigte ein ähnliches Outcome hinsichtlich punktierter und reifer Oozyten, dies bei längerer Stimulationsdauer (hohe Datenvariabilität) und höherer FSH-Dosis (moderate Variabilität; [216]).

Ein Routineverfahren stellt die ovarielle Stimulation zu Zyklusbeginn dar, bei welcher es zur Anwendung eines Antagonistenprotokolls mit Ovulationsinduktion durch einen GnRH-Agonisten kommt, um das Risiko für ein Überstimulationssyndrom (OHSS) zu minimieren [222]. Um die Anzahl an Oozyten zu erhöhen, wird oft eine um ca. 50-100 IU höhere Gonadotropindosis pro Tag als bei einer Stimulation mit einem Frischtransfer verabreicht. Eine ovarielle Stimulation nach einer ovariellen Gewebeentnahme zur Ausweitung des Erfolgs zum Fertilitätserhalt ist ebenfalls möglich [223-225].

Bei einer Stimulationsbehandlung von Patientinnen mit einer primären Krebserkrankung dürfen allerdings zwei wichtige Punkte nicht außer Acht gelassen werden: eine mögliche Verzögerung der Krebstherapie um 2-3 Wochen – für viele Krankheiten ist diese Verzögerung bis zur antineoplastischen Therapie gar nicht möglich (zum Beispiel bei einer akuten Leukämie) – und eine mögliche negative Auswirkung der ovariellen Stimulation auf die Prognose von Patientinnen mit Hormon-sensitiven Tumoren, die früher - ohne den heutigen Einsatz von Aromatasehemmern - befürchtet wurde. Bei der Festlegung der Therapie ist bekannt, dass bei Brustkrebspatientinnen im frühen Stadium nach Anwendung einer direkten adjuvanten Chemotherapie im Allgemeinen bessere Heilungsergebnisse erzielt werden [226] (für weitere Informationen siehe Kapitel 6.1.). Bei Hormon-sensitiven Tumoren können Aromatasehemmer (z.B. Letrozol, Tamoxifen), die aus der Brustkrebstherapie bekannt sind, zur Vermeidung von (zu) hohen Östradiolwerten unterstützend eingesetzt werden [227]. Der zusätzliche Einsatz von Aromatasehemmern während der Stimulation führt nicht zu Einbußen bei der Oozytenausbeute und der Anzahl reifer Oozyten [228].

Progestin-geprimte Stimulationen (PPOS) stellen ein neues Protokoll zur ovariellen Stimulation dar (täglich 10 mg Medroxyprogesteronacetat ab Zyklustag 3 bei Start zu Zyklusbeginn); hier wird der LH-Anstieg durch Progesteron anstatt der klassischen Verwendung eines GnRH-Antagonisten oder -Agonisten blockiert [229]. Progestine können verwendet werden, um eine Patientin vor Zyklusbeginn vorzubereiten oder den Eisprung zu unterdrücken. Sollte eine Patientin vor Stimulation als fertilitätsprotektive Maßnahme eine Progestin-haltige Hormonspirale haben, darf diese belassen werden. Die Progestin-Anwendung ist einerseits kostengünstig, und andererseits durch die orale Gabe anstatt einer Injektion Patientinnen-freundlicher [229].

Das Risiko eines ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) ist bekannt, besonders bei jungen Patientinnen mit einer hohen Ovarialreserve [222], jedoch ist im Rahmen der Stimulation von Patientinnen des Netzwerkes *FertiPROTEKT* bei dort berichteten 708 Stimulationen nur einmal eine hochgradige Überstimulation aufgetreten [208]. Auch musste eine Chemotherapie bisher nur einmal um einen Tag verschoben werden.

Die Gewinnung von unreifen Eizellen zur Verringerung des Zeitbedarfs bei Stimulationsbehandlungen mit anschließender In-vitro Maturation (IVM), kann zukünftig eine Alternativmethode zur konventionellen Stimulationsbehandlung darstellen, ist aber aktuell noch nicht standardisiert und als Routineverfahren einzustufen, sondern unterliegt einem experimentellen Status [208]. Darüber hinaus besteht noch kein Konsens zur genauen Definition der IVM-Verfahren (Follikelgröße, Stimulationsdauer, Auslösetrigger, unreife Oozyten in herkömmlichen ART-Zyklen etc.), was die Vergleichbarkeit dieser Studien erschwert [230]. Unreife Oozyten können nach der Gewinnung (nach)reifen und befruchtet oder unbefruchtet eingefroren werden [222]. Aufgrund des experimentellen Status der Methoden sollten Patientinnen an Referenzzentren für IVM - bei Interesse und ausreichend Zeit vor der gonadotoxischen Therapie - verwiesen werden.

Konsensbasiertes Statement 4.S22 (neu 2025)**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

- Ovarielle Stimulation können zu jedem Zeitpunkt im Zyklus gestartet werden.
- Für eine ovarielle Stimulation ist ein Zeitfenster von ca. 2 Wochen erforderlich.
- Bei der ovariellen Stimulation sollte ein Protokoll mit einem niedrigen Risiko für ein ovarielles Überstimulationssyndrom gewählt werden.

Literatur: [211-221]

4.4.3. Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten

Die mittlerweile hohe Anzahl an Publikationen zur erfolgreichen Vitrifikation von unfertilisierten Oozyten haben wesentlich dazu beigetragen, dass diese Methode routiniert in den Kinderwunschzentren zum Einsatz kommt. Die Vitrifikation ist als die Methode der Wahl für die Konservierung von weiblichen Gameten erklärt worden [208,231-233], am weitesten verbreitet ist dabei das offene Vitrifikationssystem [234].

Studien zeigen eindrücklich, dass das Alter bei Oozytenentnahme ausschlaggebend für den späteren Erfolg ist. Jüngere Patientinnen, die vor Vollendung des 36. Lebensjahres ihre Oozyten haben einfrieren lassen, weisen bessere klinische Erfolgsraten auf im Vergleich zu älteren Frauen (≥ 35 Jahre) [234,235], dies liegt zumeist an der geringeren Ausbeute von Oozyten per se [siehe Tabelle 1, modifiziert nach [234]], sowie deren genetischer Integrität, die mit zunehmendem Alter abnimmt [236]. Für angemessene Erfolgsraten (CLBR von 40-60%) ist es wünschenswert, bei Patientinnen im Alter von < 35 Jahren 11–13 reife Oozyten zur Verfügung zu haben und bei Patientinnen >35 Jahre mehr als 20.

Tabelle 16: Kumulative Lebendgeburtenrate (LGR) und 95% Confidence Intervall in Abhängigkeit der Anzahl kryokonservierter Oozyten in den Patientinnengruppen mit

Social Freezing sowie mit Medical Freezing und in den Altersgruppen < 35 Jahre und >35 Jahre, modifiziert

Patientinnen mit Social Freezing, ≤35 Jahre, n=123		Patientinnen mit Medical Freezing, ≤35 Jahren n=42	
Anzahl Oozyten gesamt	Kumulative LGR (95% CI)	Anzahl Oozyten gesamt	Kumulative LGR (95% CI)
3	5,1 (0,7-9,4)	5	9,1 (-0,7-19)
5	15,8 (8,4-23,1)	8	35,8 (14,3-57,2)
8	32,0 (22,1-41,9)	10	42,9 (19,7-66,1)
10	42,8 (31,7-53,9)	12	61,9 (35,4-88,5)
15	69,8 (57,4-82,2)		
20	77,6 (64,4-90,9)		
24	94,4 (84,3-100,4)		
Patientinnen mit Social Freezing, >35 Jahre, n=518		Patientinnen mit Medical Freezing, >35 Jahren n=38	
Anzahl Oozyten gesamt	Kumulative LGR (95% CI)	Anzahl Oozyten gesamt	Kumulative LGR (95% CI)
3	5,9 (3,6-8,3)	4	11,1 (-0,8-23,1)
5	17,3 (13,3-21,3)	9	29,3 (3,7-54,8)
8	17,3 (13,3-21,3)	10	43,4 (11,3-75,3)
10	25,2 (20,2-30,1)		
15	38,8 (32,0-45,6)		
19	49,6 (40,7-58,4)		

Überdies ist mittlerweile bekannt, dass die klinischen Erfolgsraten bei onkologischen Patientinnen schlechter ausfallen als in einer Vergleichsgruppe von Patientinnen, die

Oozyten ohne medizinische Indikation (z.B. Social Freezing) asservieren [234]. So lag z.B. die Implantationsrate bei 32,6 % in der Patientinnengruppe mit Medical Freezing, aber bei 42,5% bei Patientinnen ohne Medical Freezing. Diese Unterschiede wurden bei Vergleichen mit jungen gleichaltrigen Gruppen (Patientinnen im Alter von <35 Jahren) sogar noch deutlicher: die Überlebensrate der Oozyten lag dann bei 91,4 % vs. 81,2 %, die klinische Schwangerschaftsrate bei 65,9 % vs. 42,8 % und die kumulative Lebendgeburtenrate bei 68,8 % vs. 42,1 %. Ein direkter Zusammenhang zwischen einer bestimmten onkologischen Erkrankung und dem Outcome nach Medical Freezing konnte bisher allerdings nicht nachgewiesen werden [234].

Allerdings steht die Anzahl der pro Patientin verwendeten Oozyten in engem Zusammenhang mit dem späteren klinischen Outcome (klinische Schwangerschaftsrate: CPR und klinische Lebendgeburtrate: CLBR), eine Aufstockung mit nur einigen wenigen mehr eingefrorenen Oozyten verbessert die späteren Chancen erheblich, insbesondere bei jungen Patientinnen unter 35 Jahren.

Der Anteil der Frauen, die ihre eingefrorenen Oozyten später verwenden, ist bisher immer noch sehr gering. Nach der bisher größten Studie hinsichtlich der Verwendung vitrifizierter Oozyten nach einer onkologischen Behandlung betrug die Abrufrate nur 7,2 % [235], andere berichten von ca. 5% [213]. Wichtig zu beachten ist, dass aufgrund der Präparation der unfertilisierten Oozyte (Entfernung des Cumulus) vor Vitrifikation nach dem Auftauen die Fertilisation der Oozyte ausschließlich mit ICSI erfolgen kann.

Konsensbasiertes Statement 4.S23 (neu 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<ul style="list-style-type: none">Die Effizienz der Therapie hängt vom Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Oozytenentnahme sowie der Anzahl der reifen Oozyten ab.Die Kryokonservierung von unfertilisierten Oozyten führt nicht zu erhöhten Raten an Fehlbildungen oder Entwicklungsdefiziten.Zur Fertilisierung der Oozyten wird nach dem Auftauen auch bei einem unauffälligen Spermiogramm eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) angewendet.	

Literatur: [234-236]

4.4.4. Kryokonservierung von Vorkernzellen und Embryonen

Vorkernzellen

Die Kryokonservierung von Vorkernstadien ist eine etablierte und erfolgreiche Methode und wesentlicher Bestandteil von assistierten reproduktionsmedizinischen Techniken in Deutschland. Die Kryokonservierung von Vorkernzellen kann sowohl im Slow freezing-Verfahren als auch mittels Vitrifikation vorgenommen werden. Eine Sonderauswertung des DIR, welche in Kürze im Mitgliederbereich des DIR (www.deutsches-ivf-register.de) abrufbar ist, zeigt jedoch, dass die Überlebensraten der IVF- und ICSI-Vorkernstadien nach Slow freezing nur bei ca. 81% liegt (Jahre 2018-2022), während nach Vitrifikation deutlich mehr Vorkerne überleben; so stieg die Überlebensrate von 92,8% im Jahr 2018 auf 96,0% in Jahr 2022. Dies ging mit gleichzeitig ansteigenden Raten an vitrifizierten Vorkernzellen einher, 2018 waren es etwa 46% der Vorkerne, die vitrifiziert wurden, im Jahr 2022 waren es schon 77,8%; und vermutlich wird die Vitrifikation das Slow-Freezing zukünftig komplett ersetzen.

Das Einfrieren von Vorkernzellen ist jedoch nur sinnvoll, wenn sich die Patientin in einer festen Partnerschaft befindet. Juristisch „gehören“ die Vorkernzellen beiden Partnern, da sowohl männliche als auch weibliche Chromosomen in der Zelle enthalten sind.

Um dennoch die Unabhängigkeit der Frau zu gewährleisten, wird selbst bei einer festen Partnerschaft oft zu einem Splitting (50 % fertilisiert, 50 % unfertilisiert kryokonserviert) geraten. Besser jedoch ist es unfertilisierte Oozyten einzufrieren.

Embryonalstadien

Die Kryokonservierung von Embryonen, die sich 2-6 Tage in der Kulturschale in-vitro entwickelt haben, ist international eine etablierte Methode; es müssen jedoch unter Umständen länderspezifisch unterschiedliche Regelungen beachtet werden.

Das Einfrieren von Embryonen kann im langsamen Einfrierverfahren oder mittels Vitrifikation erfolgen. Vergleicht man diese Einfrierverfahren und betrachtet die entsprechenden Erfolgsraten, dann zeigen vitrifizierte Tag 2- und Tag 3-Embryonen nach dem Auftauen signifikant höhere Überlebens-, Teilungs- und klinische Schwangerschaftsraten als langsam eingefrorenen Embryonen (Tabelle 17 und 18, [237-239]) gleiches konnte für die Auftauraten von vitrifizierten im Vergleich zu langsam eingefrorenen Blastozysten gezeigt werden [237-239].

Tabelle 17: Outcome von Tag 2- und Tag 3-Embryonen nach Slow freezing oder Vitrifikation (offen/geschlossen). *p <.001, **p < .05 (Mod. nach [195]).

	Slow Freezing	Vitrifikation offen / geschlossen
Überlebensrate pro Embryo nach Kryokonservierung/Auftau	63,8 %	89,4 %* / 87,6 %*
Intakte Morphologie aller Blastomere pro Embryo nach Kryokonservierung/Auftau	44,3 %	80,1 %* / 76,1 %*
Blastozystentransfer nach Kryokonservierung/Auftau	46,1 %	78,5 %* / 71,2 %*
Implantationsrate pro transferierte Blastozyste	21,4 %	15,8 % / 17,0 %
Lebendgeburtrate pro transferierte Blastozyste	13,2 %	10,0 % / 10,6 %

Tabelle 18: Schwangerschaftsoutcome von über 11.000 Blastozysten nach Slow freezing und über 19.000 Blastozysten nach Vitrifikation. *P <.001, ** ARR: 1,38, 95% CI: 1,32-1,45, *** ARR: 1,41, 95% CI: 1,34-1,49 (Mod. nach [194]).

	Slow Freezing	Vitrifikation
Transferierte Blastozysten pro Kryokonservierung/Auftau	71,4 %	84,5 %*
Klinische Schwangerschaftsrate pro transferierte Blastozyste	23,8 %	32,7 %**
Lebendgeburtrate pro transferierte Blastozyste	17,8 %	24,8 %***
Abortrate	5,1 %	6,6 %

Betrachtet man die klinische Schwangerschaftsrate, so zeigt sich, dass signifikant höhere Erfolgsraten nach Embryo-Vitrifikation im Vergleich zum Embryo-Slow freezing erzielt werden können, gleiches wurde auch für die Lebendgeburtenrate gezeigt [237].

Konsensbasiertes Statement 4.S24 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Für die reproduktive Autonomie der Frau sollte selbst bei einer festen Partnerschaft zu einem Splitting (z.B. 50 % befruchtet, 50 % unbefruchtet kryokonserviert) geraten werden. Die Kryokonservierung von ausschließlich unbefruchteten Eizellen stellt derzeit den sinnvollsten Weg dar.

Literatur: [208-209]

4.5 Kryokonservierung von Ovarialgewebe

L. Lotz, N. Sänger, A. Schüring

Die Kryokonservierung von ovariellem Gewebe mit anschließender Transplantation ist eine etablierte 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. 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 spätere erfolgreiche Transplantation größer sind. Auch bei präpubertären Mädchen ist die Methode durchführbar und stellt in dieser Altersgruppe häufig die einzige Option zum Erhalt der Fertilität vor einer gonadotoxischen Systemtherapie dar (siehe Kapitel 6.5.).

Im Rahmen der Literaturrecherche für die Leitlinienüberarbeitung durch UroEvidence konnten fünf systematische Reviews zur Kryokonservierung von Ovarialgewebe eingeschlossen werden. Von diesen Reviews beschäftigen sich vier mit der Auswertung von Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten nach Transplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe, die im Folgenden unter Punkt 1.1.1 näher ausgeführt werden [203,240-242], sowie ein Review, das die Strategien zur sicheren Verwendung von kryokonserviertem Ovarialgewebe zur Wiederherstellung der Fertilität aufzeigt (siehe Punkt 1.1.5. [243]). Die weitere hier aufgeführte Literatur zur wissenschaftlichen Darstellung der einzelnen Aspekte der Kryokonservierung von Ovarialgewebe basiert daher vorwiegend auf Metaanalysen und retrospektiven Studien sowie Fallberichten.

4.5.1. Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten

Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten nach Transplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe wurden von diversen Zentren und Netzwerken ausgewertet und veröffentlicht. In einem 2022 veröffentlichten systematischen Review

und einer Meta-Analyse von individuellen Patientendaten konnten unter Einschluss von 87 Studien (mit 735 Frauen) eine Schwangerschaftsrate von 37% (95% CI:32-43%), eine Lebendgeburtenrate von 28% (95% CI: 24-34% Lebendgeburtenrate) und eine Fehlgeburtenrate von 37% (95% CI: 30-46%) aufgezeigt werden [203]. Sheshpari S. et al. [240] berichteten unter Einschluss von 25 Studien, dass 70 % der Patientinnen, die sich einer Transplantation von Eierstockgewebe unterzogen, eine Wiederherstellung der ovariellen und endokrinen Funktion sowie ein Follikelwachstum aufwiesen. Eine Schwangerschaft wurde bei 52 % der Patientinnen erzielt. In einem weiteren systematischen Review wurden der reproduktive Outcome von kryokonservierten Oozyten, Embryonen und Ovarialgewebe verglichen [241]. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die klinische Schwangerschaftsrate (34.9 % Oozyten vs. 49 % Embryonen vs. 43.8 % Ovarialgewebe) und Lebendgeburtenrate (25.8 % Oozyten vs. 35.3 % Embryonen vs. 32.3 % Ovarialgewebe) zwischen den Gruppen festgestellt werden. Bei der Kryokonservierung von Ovarialgewebe (7.5 %) wurden weniger Fehlgeburten beobachtet im Vergleich zur Kryokonservierung von Embryonen (16.9 %) [241]. Fraison et al. ermittelte in einem systematischen Review ebenfalls die Lebendgeburtenrate von kryokonservierten Embryonen und unfertilisierten Oozyten, sowie von Ovarialgewebe. Die Lebendgeburtsraten (LBR) nach Kryokonservierung von Embryonen und Eizellen lag bei 41 % bzw. 32 %, während für IVF und spontane LBR nach Kryokonservierung und Transplantation von Ovarialgewebe ese 21 % bzw. 33 % betrugen [242]. Die neusten Auswertungen des Netzwerks FertiPROTEKT kommen zu einem ähnlichen Ergebnis [244]. Im deutschsprachigen Raum wurden bis Ende 2019 244 Transplantationen bei 196 Frauen durchgeführt und die Schwangerschaftsraten betrugen 32,7% (95% CI: 26.1-39.7%) und die Lebendgeburtenraten 26,5% (95% CI: 20.5-33.3%). Die Erfolgsraten unterlagen allerdings einer starken Altersabhängigkeit; bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Kryokonservierung < 35 Jahre alt waren, betrug die Schwangerschaftsrate nach der ersten Transplantation 34,5 % (95 % CI, 26,7-42,9 %) gegenüber 20,4 % (95 % CI, 10,6-33,5 %) bei Frauen ≥35 Jahre und es wurde keine Schwangerschaft nach dem 39. Lebensjahr verzeichnet [244].

In einem Review von Dolmans et al. [245] wurde das Outcome von 15 Patientinnen nach Autotransplantation von Ovarialgewebe, das vor dem 18. Lebensjahr kryokonserviert wurde, untersucht. Fünf Patientinnen hatten vor der Ovarialgewebe-Entnahme keine Menarche erlebt und 8 Patientinnen hatten bereits eine Chemotherapie hinter sich. Bei 12 Patientinnen (80 %) setzte die Ovarialfunktion wieder ein, darunter bei 3 Mädchen, die zum Zeitpunkt der Entnahme nicht pubertär waren. Von den 15 Patientinnen wurden 9 mindestens einmal schwanger (60 %) und 7 brachten mindestens ein Kind zur Welt (47 %), darunter 2, die zum Zeitpunkt der Entnahme nicht pubertär waren [107], die jüngste von ihnen war erst 9 Jahre alt bei der Gewebeentnahme. Obwohl die Zahl der Patientinnen noch klein ist, sind die Raten der Wiederherstellung der Ovarialfunktion, der Schwangerschafts- und der Geburtenrate nicht geringer als bei Ovarialgewebe, das nach dem 18. Lebensjahr entnommen wurde [245].

Konsensbasiertes Statement 4.S25 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist eine etablierte Methode der Fertilitätsprotektion.

Literatur: [240-242, 244]

Konsensbasiertes Statement 4.S26 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Entnahme von ovariellem Gewebe zur Kryokonservierung kann unabhängig vom Zyklus erfolgen und führt nicht zu einer relevanten Verzögerung der onkologischen Therapie.

Literatur: [240-242, 244]

4.5.2. Entnahme und Transport des ovariellen Gewebes

In der Regel wird das Ovarialgewebe antimesenterial per Laparoskopie entnommen. Eine Laparotomie sollte nur durchgeführt werden, wenn diese im Rahmen der onkologischen Grunderkrankung notwendig ist. Es sollten mindestens ½ bis 2/3 des Organs entnommen werden [246-248]. Eine beidseitige Entnahme an den Ovarien sollte als Ausnahme (z.B. bei beidseitigen Ovarialzysten) erachtet werden, Biopsien sind aufgrund der geringen Materialmenge nicht durchzuführen. Bei einem hohen gonadotoxischen 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 [209]).

Das gewonnene Ovarialgewebe sollte unmittelbar nach Entnahme in ein steriles Transportmedium überführt und bei 4 bis 8 °C zum Aufbereitungsort transportiert werden. Von dem Ovargewebe sollte ein kleines Gewebestück in Formalin aus dem OP heraus 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 geeigneten Transportbehältnis zu einem für die Gewebeverarbeitung spezialisierten Zentrum mit angeschlossener Kryobank des Netzwerkes FertiPROTEKT verschicken. Der

Transportbehälter gewährleistet eine stetige Kühlung des Gewebes während des Transports bei 4-8 °C und wird von der jeweiligen Kryobank zur Verfügung gestellt. 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 das Ovarialgewebe bei niedrigen Temperaturen (4-8 °C) transportiert werden sollte, um die Stoffwechselaktivität während dieses Zeitraums zu verringern, so dass das Gewebe bis zu 24 Stunden lang mit minimalen Schäden konserviert wird [249].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E34 (geprüft 2025)	
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.	
Literatur: [249]	

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. Zur Vitrifikation von Eierstockgewebe liegen allerdings bisher nur begrenzte klinischen Daten vor. Um beide Gefriertechniken miteinander vergleichen zu können, müssen weitere Untersuchungen mit weniger Heterogenität durchgeführt werden [250].

4.5.4. Transplantation des Gewebes

Nach erfolgreicher onkologischer Behandlung kann bei Patientinnen mit manifestem Kinderwunsch und bei Versagen der Ovarialfunktion eine Transplantation von Ovarialgewebe zur Wiederaufnahme der Follikulogenese und Herbeiführung einer Schwangerschaft erfolgen. Bei Patientinnen mit noch auftretender Regelblutung, aber eingeschränkter ovarieller Reserve kann ebenfalls eine Transplantation erwogen werden [251]. Eine Transplantation zur Wiederherstellung einer langjährigen Ovarialfunktion, die eine Hormonersatztherapie ersetzen würde, ist aufgrund der begrenzten Aktivität des transplantierten Gewebes nicht primär zu empfehlen [252].

Wann frühestens eine Transplantation nach einer onkologischen Therapie zu empfehlen ist, ist abhängig von der onkologischen Grunderkrankung und muss individuell zusammen mit den behandelnden Onkolog*innen unter Berücksichtigung des Alters der Patientin und der onkologischen Prognose festgelegt werden [251].

Die Transplantation 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 [253,254]. Die Transplantation erfolgt im klinischen Alltag orthotop, d.h. vor allem in die Beckenwand lateral der Ovarien, sowie auf oder in das Ovar. Hierzu wird in der Nähe des Eileters eine peritoneale Tasche in der Fossa ovarica präpariert, in die die Gewebsstücke eingebracht werden. Alternativ kann ein Stück des Rindengewebes des verbliebenen Ovars entfernt oder eine Keilinzision am Ovar durchgeführt werden, 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. Eine Meta-Analyse zur Bewertung des Einflusses der Transplantationsstelle konnte keinen signifikanten Unterschied in den Lebendgeburtenraten der unterschiedlichen orthotropen Transplantationstechniken feststellen [255]. Bei einer heterotopen Transplantation werden die ovariellen Gewebsstücke außerhalb der Peritonealhöhle, wie z.B. dem Unterarm oder der Bauchdecke, implantiert. Da diese Transplantationsstellen kein optimales Umfeld für die Follikelreifung bieten, hat sich die heterotope Transplantation nicht etabliert.

Im Falle einer BRCA positiv getesteten Mammakarzinom Patientin sollte, aufgrund des hohen Ovarialkarzinomrisikos von 15-55% im späteren Verlauf, die Markierung der Transplantatstelle mittels Titanclip erfolgen, um das Gewebe nach abgeschlossener Familienplanung wieder entfernen zu können. Bei Durchführung einer prophylaktischen Adnexitomie im o.g. Klientel konnte in Voruntersuchungen bei 6% der BRCA1 Mutationsträgerinnen und bei 2% der BRCA2 Trägerinnen bereits ein okkultes Mammakarzinom gefunden werden [256].

Bei der orthotopen Ovarialgewebe-Transplantation ist prinzipiell eine natürliche Schwangerschaft möglich; vorausgesetzt die Eileiter der Patientin sind intakt. Daher sollte bei der Transplantation des Ovarialgewebes eine Chromopertubation mit NaCl vor der Transplantation der Gewebsstücke erfolgen und ggf. auch eine Hysteroskopie erwogen werden.

Durch die Transplantation des ovariellen Gewebes kann die ovarielle Funktion in 60-95% der Fälle wiederhergestellt werden. Im Durchschnitt dauert es ca. 4 - 6 Monate, bis das retransplantierte Ovar Zeichen der Wiederaufnahme seiner Funktion aufweist (FSH-Abfall, Östradiol-Anstieg). So berichteten Dolmans et al. [257], dass bei 204 Patientinnen mit einer prämaturen Ovarialinsuffizienz 181 Frauen (88,7 %, je nach Zentrum zwischen 77,6 % und 97,2 %) eine Wiederaufnahme der endokrinen Funktion nach der Ovarialtransplantation aufwiesen, was sich durch Wiederaufnahme der Menstruation äußerte. Das mittlere SD-Intervall zwischen Transplantation und der ersten Menstruation betrug $4,5 \pm 2,2$ Monate. Obwohl die Wiederherstellung der Ovarfunktion 4 bis 5 Monate nach der Transplantation erreicht wurde, wurde eine gewisse Variabilität beobachtete. Khattak et al. [203] berichteten postoperativ von einem Rückgang des FSH-Wertes unter 25 IU/l bei 72 % der Frauen (135/187 Frauen).

Die mediane Zeit bis zur Rückkehr des FSH auf einen Wert <25 IU/l betrug 19 Wochen (IQR: 15-26 Wochen; Bereich 0,4-208 Wochen).

Eine Spontanschwangerschaft kann angestrebt werden, wenn die Tuben bei der Chromopertubation (NaCl) im Rahmen der Ovartransplantation durchgängig sind und keine anderen relevanten Sterilitätsfaktoren vorliegen. Zur Optimierung kann ein Zyklusmonitoring durchgeführt, die Ovulation mit HCG induziert und ein Verkehr zum Optimum empfohlen werden. Bei beeinträchtigter Tubenfunktion oder andrologischen Sterilitätsfaktoren müssen weiterführende Techniken der assistierten Reproduktion wie IVF oder ICSI angewandt werden. Im Rahmen der aktuellsten Auswertung des Netzwerk Fertiprotekt wurde in 20,6 % der Fälle nach der Transplantation eine IVF durchgeführt. Bei den Frauen, die schwanger wurden, wurde die Schwangerschaft in 38,3 % durch IVF erreicht. 61,7 % der Schwangerschaften wurden in spontanen Zyklen erreicht [244]. Dolmans et al. berichteten, dass die Konzeptionssrate bei Frauen, die auf natürlichem Wege schwanger wurden (40 %) vergleichbar war mit derjenigen mit einer IVF-Behandlung (36 %). Die Lebendgeburtenrate, obwohl nicht signifikant, war mit Spontankonzeption (30 %) höher als nach einer IVF-Behandlung (21 %) [257]. Es ist erwähnenswert, dass nur bei 50 % der IVF-Patientinnen, trotz wiederholter Stimulationsversuche der Eierstöcke in vielen Fällen, ein Embryotransfer durchgeführt werden konnte. Die IVF-Ergebnisse in Bezug auf die Anzahl der gewonnenen Embryonen waren nicht annähernd so gut wie die Ergebnisse einer Standard-IVF-Behandlung [257].

Die mediane Dauer der Transplantatfunktion wurde im systematischen Review von Khattak et al [203] mit 2,5 Jahre (Interquartil Bereich: 1,4-3,4 Jahre; Bereich: 0,7-5 Jahre) angegeben. Andere Arbeiten berichteten von einer mittleren Lebensdauer des Ovarialtransplantats von 4 bis 5 Jahren, abhängig von der Follikelanzahl im transplantierten Ovarialgewebe und damit vom Alter der Frau und der initialen Qualität des Gewebes zum Zeitpunkt der Kryokonservierung [257,258].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E 35 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Transplantation des ovariellen Gewebes soll nach Möglichkeit orthotop in einer Peritonealtasche der Fossa ovarica oder in oder auf das Ovar erfolgen.

Literatur: [244, 255]

Konsensbasierte Empfehlung 4.E 36 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [244]

4.5.5. Risiko für ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung nach Transplantation

Bei der Autotransplantation des ovariellen Gewebes von Krebspatientinnen besteht ein Risiko, mit dem kryokonservierten Gewebe ein Rezidiv zu verursachen. Das Ausmaß des Risikos für ein Wiederauftreten der malignen Erkrankungen nach Transplantation hängt vor allem von der Art der Erkrankung, dem Stadium und der Menge an transferierten malignen Zellen ab. Tabelle 19 zeigt eine Zusammenstellung der Tumorentitäten mit den unterschiedlichen Risiken einer Beteiligung des Ovars am Krebsgeschehen [259].

Bei Leukämiepatienten ist das Risiko als hoch einzustufen. In Untersuchungen von kryokonservierten Ovarialgewebe-Proben bei Patientinnen während der aktiven Phase der Leukämie wurden Metastasen im Gewebe wiederholt (>50%) beobachtet [260]. Allerdings zeigten Untersuchungen mit Ovarialgewebe-Proben, die während der kompletten Remission entnommen wurden, trotz teilweise positiven RT-PCR Ergebnissen, dass die Anzahl von malignen Zellen nicht hoch genug ist, um die Krankheit bei der Transplantation zu übertragen. Laut einer aktuellen Arbeit von Sönmezler et al. [261] gibt es bisher insgesamt 18 Fälle von Ovarialgewebetransplantationen bei Patientinnen mit akuter Leukämie, bei denen das Gewebe zum Zeitpunkt der kompletten Remission entnommen wurde. Bei 9 Frauen führte die Transplantation zu einer Lebendgeburt. Ein Rezidiv der Erkrankung wurde in keinem der Fälle beobachtet.

Lymphome stellen eine sehr häufige Indikation zur Kryokonservierung und Transplantation von Ovarialgewebe dar. Studien bei Hodgkin- Lymphom-Patientinnen zeigten ein nur geringes Risiko zur Übertragung von malignen Zellen bei der Transplantation. Bei Non-Hodgkin-Patientinnen ist das Risiko ebenfalls moderat, Dolmans et al. berichteten über den Nachweis von malignen Zellen im kryokonservierten Ovarialgewebe bei zwei Non-Hodgkin-Patientinnen (6%) mittels H&E und Anti-CD20 ICH [254].

Im Ovarialgewebe von Patientinnen, die an einem Mammakarzinom erkrankten, wurden in klinischen Untersuchungen keine Metastasen entdeckt. Allerdings besteht 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 [262,263].

Problematisch ist die Transplantation von Ovarialgewebe auch bei Ovarialtumoren [264]. In der Literatur wurden vier Fälle von Ovarialtransplantationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom beschrieben. Bei drei Patientinnen wurden Schwangerschaften und Lebendgeburten erzielt. Bei einer Patientin mit Granulosazelltumor kam es zu einem Rezidiv. Bei der Patientin wurden nach heterotoper Transplantation und anschließender low-dose Stimulation mit IVF-Behandlung im Rahmen einer Sektio bei Geminigravidität 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 Granulosazelltumors verursacht zu haben, sondern möglicherweise andere Faktoren, wie z.B. die hormonellen Veränderungen während der Stimulationsbehandlung und/oder der Schwangerschaft [265]. Masciangelo et al. [266] untersuchten das Vorhandensein von Borderline-Ovarialtumor (BOT) Zellen in kryokonserviertem Ovarialgewebeproben. Es konnten in 9,1 % der untersuchten Proben BOT-Zellen gefunden werden. Daher ist eine Reimplantationsanalyse vor der Ovarialgewebe-Transplantation von grundlegender Bedeutung, da ein - wenn auch geringes - Risiko besteht, dass BOT-Zellen, die das Transplantationsverfahren überleben können, bei einer Transplantation wieder reimplantiert werden können.

Eine Beteiligung der Ovarien beim Zervixkarzinom kann bei 0,7-2,5 % der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom und bei bis zu 7 % der Patientinnen mit Adenokarzinom des Gebärmutterhalses auftreten [260].

Auch beim Ewing-Sarkom, Osteosarkom und seltener beim Rhabdomyosarkom wurde von einer ovariellen Beteiligung berichtet. Abir et al. führten pathologische und molekulare Untersuchungen bei acht kryokonservierten Ovarialgewebeproben von Ewing-Sarkom (EWS) Patientinnen durch und konnten bei einer Patientin die EWS-Translokation in der RT-PCR nachweisen [267]. Andere histologische molekulare und Xenotransplantations-Untersuchungen erbrachten negative Ergebnisse [254,268].

Das Neuroblastom ist der häufigste extrakranielle solide Tumor im Kindesalter mit einem hohen Metastasierungspotenzial. In der Literatur wird über mehrere Fälle von Ovarialbeteiligung bei metastasiertem Neuroblastom berichtet. Es ist in der Tat der Tumor im Kindesalter, der am häufigsten in die Eierstöcke streut, wobei mehr als 60 % der metastasierten Erkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose zirkulierende bösartige Zellen aufweisen [260].

Das Risiko, durch eine Transplantation von Ovargewebe ein Rezidiv zu verursachen, ist für die meisten Tumorarten als grundsätzlich gering anzusehen. Jedoch ist ein vollständiger Ausschluss des Vorhandenseins maligner Zellen nicht möglich und die Datenlage hinsichtlich einer ovariellen Metastasierung muss für die meisten Tumorentitäten als unzureichend bewertet werden. Daher müssen die Patientinnen vor jeder Transplantation 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 bereits bei der Entnahme des Gewebes stattfinden.

Um das Risiko einer Reimplantation bösartiger Zellen zu umgehen, werden verschiedene experimentelle Strategien verfolgt, wie die In-vitro-Reifung von Eizellen, die Konstruktion eines künstlichen Eierstocks als Gerüst für die Wiederansiedelung präantraler Follikel, Reinigungsstrategien zur Beseitigung kontaminierender bösartiger Zellen, die Reifung von Eizellen durch Xenotransplantation und die stammzellbasierte Oogenese [243]. Diese Strategien zur Umgehung der Wiedereinschleppung von Krebszellen durch Autotransplantation von Eierstockgewebe befinden sich in der Entwicklung, haben aber bisher noch nicht das Stadium der klinischen Erprobung erreicht. Weitere Forschungen sind erforderlich, um ihre Risiken und ihre Wirksamkeit zu ermitteln. Obwohl sich diese experimentellen Verfahren noch in der Entwicklung befinden, könnten sie in Zukunft sichere Optionen zur Wiederherstellung der Fruchtbarkeit für onkologische Patientinnen bieten [243].

Tabelle 19: Risiko einer ovariellen Metastasierung bei verschiedenen Tumorarten (modifiziert nach Dolmans et al. [259])

Hohes Risiko (>10%)	Moderates Risiko (2 -10%)	Geringes Risiko (0- 2%)
Leukämie	Mammakarzinom Stadium IV (lobuläre Subtypen)	Mammakarzinom Stadium I-III (duktale Subtypen)
Neuroblastom	Darmkrebs	Squamöses Zervixkarzinom
Burkitt Lymphom	Endometriumkarzinom	Hodgkin-Lymphom
	Magenkarzinom	Osteosarkom
	Adenokarzinom der Zervix	Nongenitales Rhabdomyosarkom
	Non-Hodgkin Lymphom	Wilms-Tumor
	Ewing Sarkom	Weichteil-Sarkom
	Ovarialkarzinom/Borderline Tumor der Ovarien	

Konsensbasiertes Statement 4.S27 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [259-267], Vergleich Tabelle 19

Konsensbasierte Empfehlung 4.E37 (geprüft 2025)

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.

Literatur: [259-267]

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. Eine 2013 vorgestellte erfolgreiche Methode ist die uterine Transposition vor der Strahlentherapie [189]. Inwieweit diese Methode zukünftig Anwendung findet, bleibt abzuwarten. 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 Leihmutterchaft. Die Leihmutterchaft ist jedoch in Deutschland aufgrund des Embryonenschutzgesetzes verboten. Eine neue Alternative dazu ist die sehr aufwändige Transplantation von

gespendeten Uteri. Unterdessen wurden weltweit bereits über 45 Kinder nach Uterustransplantation geboren [269].

Konsensbasierte Empfehlung 4.E38 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Dosis am Uterus soll durch moderne Bestrahlungsplanung und -techniken so gering wie möglich gehalten werden, sofern der Uterus kein primäres Zielorgan ist.	
Literatur: [189]	

4.7 Kombination fertilitätsprotektiver Maßnahmen

R. Dittrich, L. Lotz

Zur Steigerung der Effektivität der fertilitätsprotektiven Maßnahmen kann eine Kombination der einzelnen Techniken erwogen werden [270]. 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 [223,224]. Alternativ kann eine ovarische Stimulationsbehandlung durchgeführt werden und am Tag der Follikelpunktion gleichzeitig Ovarialgewebe zur Kryokonservierung entnommen werden [271,272]. Bei beiden Verfahren ist die Anzahl der gewonnenen Oozyten vergleichbar mit einer alleinigen Stimulationsbehandlung. Komplikationen wie z. B. eine ovarische Blutung traten nicht auf [223,224,271]. Die theoretische Chance auf eine zukünftige Schwangerschaft lässt sich durch die Kombination beider Techniken rechnerisch auf ca. 40 – 50 % erhöhen [273]. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass keine Daten zur Schwangerschaftsrate nach Transfer der gewonnenen Oozyten oder Transplantation 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 [274]. Die Schwangerschaftsraten der In-Vitro-Maturation sind derzeit jedoch noch limitiert [275,276] und hängen entscheidend von der Zahl der gewonnenen

Oozyten ab [274,277]. 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. Diese können z.B. im Rahmen der ovariellen Stimulation zeitgleich mit der Ovulationsinduktion appliziert werden [273]. Bezuglich der Effizienz dieser additiven Maßnahme liegen keine Daten vor.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E39 (geprüft 2025)	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Kombination verschiedener fertilitätserhaltender Maßnahmen (z.B. der Kryokonservierung von Eizellen, Kryokonservierung von Ovarialgewebe und/oder der Gabe von GnRH-Agonisten) kann der Patientin angeboten werden.	
Literatur: [223-224, 271-273]	

5 Methoden der Fertilitätsprotektion bei Jungen und Männern

S. Kliesch, F.M. Köhn, A. Sahi, A. Soave, T. Weberschock

Umfragen Ende der 90er Jahre zeigten, dass lediglich 24% der betroffenen Tumorpatienten tatsächlich Spermien kryokonservieren [278]. Diese geringe Rate liegt u.a. auch daran, dass nur ein Viertel aller onkologisch tätigen Ärzt*innen 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 Onkolog*innen, die ihre Patienten im Hinblick auf eine Fertilitätsreserve beraten [279]. 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.S28 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Beratung der onkologisch erkrankten Patienten im Hinblick auf die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien zur Fertilitätsreserve ist insgesamt immer noch unzureichend.

Literatur: [278, 279]

Konsensbasierte Empfehlung 5.E40 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Aufklärung über die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion soll zum Standard der präinterventionellen Therapieplanung und –beratung für Patienten gehören, die eine potentiell gonadotoxische Therapie erhalten werden oder deren Fertilität durch operative Maßnahmen kompromittiert werden könnte. Dies gilt für alle Jungen und Männer unabhängig vom Alter und der Erkrankung.

Literatur: [278, 279]

5.1 Kryokonservierung von Ejakulat

Die Kryokonservierung von spermienhaltigem Ejakulat ist die präventive Behandlungsmöglichkeit, um durch Infertilität bedrohten männlichen Jugendlichen und Erwachsenen eine spätere Vaterschaft zu ermöglichen und ein etabliertes und akzeptiertes Standardverfahren [280-282]. Über 80% der informierten Betroffenen können bei Wunsch erfolgreich ein Kryodepot anlegen [283]. Die Behandlung sollte soweit irgend möglich 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 [284].

Mit dem Angebot der Kryokonservierung von Ejakulat 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 [280,281,285].

Die Gewinnung der Probe erfolgt durch Masturbation des Patienten. Bei deutlich reduzierter Samenqualität (entweder sehr wenige Spermien oder extrem wenige oder keine 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 [286]. 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 hinsichtlich der Zahl, Motilität und Vitalität 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 damit bei jugendlichen und erwachsenen Tumorpatienten limitiert [287-289]. 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 [290]. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Umstände, dass die technischen Voraussetzungen für eine transrektale Elektrostimulation nur in einigen wenigen Zentren vorgehalten werden, erscheint dieses Verfahren zur Fertilitätsprotektion bei Tumorerkrankungen den anderen Optionen derzeit unterlegen.

Die Kryokonservierung ebenso wie die Lagerung des spermienhaltigen Ejakulates 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 § 20b AMG und für die spätere Verwendung die Erlaubnis nach § 20c AMG. Ein maximal drei Monate alter HIV und Hepatitistest 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 [291,292], 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 Fokus 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. Nach deutschem oder europäischem Recht zertifizierte und gemeldete Gewebeinrichtungen dürfen ihrerseits nur an ebenso zertifizierte und gemeldete Gewebeinrichtungen versenden. Proben, die an nichtzertifizierte Einrichtungen gegangen sind oder von diesen kommen, dürfen nicht (wieder) angenommen werden.

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 ca. 50% liegt – und zwar unabhängig davon, welche Grunderkrankung primär zur Kryokonservierung der Spermien geführt hat [284,293].

Konsensbasiertes Statement 5.S29 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Kryokonservierung von Spermien im Ejakulat ist ein etabliertes und akzeptiertes Standardverfahren zum Erhalt der Fertilität.	
Literatur: [280-282]	

Konsensbasiertes Statement 5.S30 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Adoleszente und Erwachsene weisen vergleichbare Ejakulatparameter bei der Kryokonservierung auf, die jedoch durch die Grunderkrankung beeinflusst sein können.	
Literatur: [280, 281, 285]	

Konsensbasiertes Statement 5.S31 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [280, 281, 284, 285]

Konsensbasierte Empfehlung 5.E41 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [280-283]

Konsensbasierte Empfehlung 5.E42 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Spermien im Ejakulat soll vor Beginn der Therapie erfolgen.

Literatur: [280-283]

Konsensbasierte Empfehlung 5.E43 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [280-283]

Konsensbasierte Empfehlung 5.E44 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Fall einer Azoospermie (oder Aspermie) soll die testikuläre Spermienextraktion (TESE) bei Jugendlichen und Männern angeboten werden.

Literatur: [290]

Konsensbasierte Empfehlung 5.E45 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Fall einer Ejakulationsstörung oder auch anderer Gründe, die eine Masturbation nicht zulassen, soll der Patient neben der TESE über alternative Möglichkeiten der Spermiengewinnung mit begrenzten Erfolgsaussichten aufgeklärt werden.

Literatur: [286-289]

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 [294-296]. Dieses Verfahren ermöglicht 60-70% dieser Patienten die Chance, fertilisierungsfähige Spermien einzufrieren [295,297,298].

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 oder dem alpha-Sympathomimetikum Midodrin [299,300] 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 Spermiengewinnung 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 Antegradiation 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 Hodentumopatienten 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 Spermiengewinnung 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 [295,301].

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) [302][303].

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 [296].

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 [304].

Konsensbasierte Empfehlung 5.E46 (geprüft 2025)

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.

Literatur: [296]

Konsensbasierte Empfehlung 5.E47 (geprüft 2025)

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.

Literatur: [302,303]

5.3 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 [305]. Aufgrund der erheblichen Empfindlichkeit der Spermatogenese gegenüber der Strahlung ist ein vollständiger Schutz selten gegeben.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E48 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gonaden sollen – sofern die Intention der Radiotherapy und das zu bestrahlende Gebiet dies zulassen – geschützt werden.

Literatur: [305]

5.4 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 [306]. Tierexperimentell erfolgreiche neue Substanzen, wie der Immunmodulator AS101 haben bislang nach guten Ergebnissen im Tiermodell noch nicht ihren Erfolg beim Mann zeigen können [307].

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 [302,308].

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 [302].

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 [302,309,310]. Die 2022 aktualisierte Umfrage unter den Zentren des Netzwerkes ORCHID-NET Konsortium, die unter 18jährigen Patienten die Hodengewebekryokonservierung anbieten, konnte einen Anstieg der kryokonservierten Patientenproben seit Beginn des ersten Programmes zur Fertilitätssicherung beim präpubertären Jungen im Jahr 2002 auf nunmehr 3118 Patienten unter 18 Jahren ausweisen, von denen 60% maligne Diagnosen aufwiesen. Knapp 40% nicht-maligne Diagnosen stehen dem gegenüber, wobei auch bei diesen Patienten gonadenschädigende Therapien durchgeführt werden (z.B. bei Thalassämieerkrankungen) [308]. Der ausführlichen Aufklärung und Beratung der betroffenen Eltern (und Kinder) kommt ein extrem hoher Stellenwert zu [309,311,312]. Auch Kinder unter 12 Jahren 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 [313].

5.4.1. Kryokonservierung von spermatogonialen Stammzellen (SCC)

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 und sowohl für die Forschung verwendet als auch für die Betroffenen kryokonserviert und dauerlagert. Das Netzwerk *Androprotect* wurde in den letzten Jahren auf- und ausgebaut mit dem Ziel, für alle kinderonkologischen und kinderurologischen 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) [310,314].

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. Folgende Strategien sind denkbar:

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

Die Forschung im Bereich der Gewebetransplantation, bei der die SSC in ihrer somatischen Umgebung verbleiben, ist aktuell die am besten untersuchte Methode. 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 [315]. Im Mausmodell konnte die intratestikuläre Transplantation erfolgreich angewendet werden [316]. Der funktionelle Nachweis der Intaktheit der Spermien konnte im Mausmodell und auch im Kaninchen (hier nur nach Xenografting) mit Hilfe der ICSI bereits früher gezeigt werden [317-319]. Ein Meilenstein beim autologen Grafting testikulären immativen Gewebes wurde durch den Proof-of-principle beim nicht-humanen Primaten 2019 erstmals publiziert: die skrotale Transplantation immativen Gewebes in das postpubertäre Affenmännchen führte zur Ausreifung des Hodengewebes mit erfolgreicher Extraktion testikulärer Spermien, die dann im Rahmen einer ICSI bei einem Affenweibchen zur Schwangerschaft und letztlich Geburt eines „graft-derived baby's“ (GRADY) führte [320]. Damit ist dieser Weg der

autologen Anwendung von immaturem Hodengewebe nunmehr kurz vor dem Transfer in die klinische Anwendung [321].

Für die weitere Verwendung der kryokonservierten imm苍uren Gewebestücke ist ihre Qualitätsbeurteilung entscheidend. Hier konnten große Fortschritte in der histologischen Evaluation in den letzten Jahren erzielt werden [303,304]. Entscheidend wird die Sicherstellung beim Transfer der weiteren experimentellen Verfahren in die klinische Anwendung sein, eine Beeinflussung und Manipulation der genetischen Integrität der Keimbahn auszuschließen. Dies ist für die Gewinnung von Gameten nach Kultivierung von SSC in-vitro problematisch, da die dem Keimepithel inhärenten Kontrollmechanismen nicht gewährleistet sind [304].

Konsensbasiertes Statement 5.S32 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei frhpubertren Jugendlichen, die noch nicht die sexuelle Reife für eine Samenprobengewinnung und die Spermarche noch nicht durchlaufen haben, können bereits testikuläre Spermien vorhanden sein.	
Literatur: [302, 308]	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E49 (geprüft 2025)

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. durchgefrt werden.	
Literatur: [310-321]	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E50 (geprüft 2025)

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 (siehe Kapitel 5.2).

Literatur: [302]

6 Empfehlungen zu ausgewählten Tumorentitäten bei Frauen

6.1 Mammakarzinom

M. Goeckenjan, R. Würstlein, P. Wimberger

Für die Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinomen existiert eine S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4, letzte Aktualisierung Juni 2021, AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL. Bei Überarbeitung dieser S3-Leitlinie werden auch die entsprechenden Statements und Empfehlungen in der S2k-Leitline angepasst.

Bei der Erstdiagnose eines invasiven Mammakarzinoms sind 4 % der Frauen jünger als 40 Jahre [322]. Aufgrund der prognostischen Bedeutung des jungen Alters und in Abhängigkeit der Tumoriologie umfasst das multimodale Tumorkonzept bei jungen Frauen besonders häufig eine (neo-)adjuvante Chemotherapie. Eine endokrine Therapie mit Tamoxifen, ggf. GnRH-Analoga (GnRHa) in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer, kommt nur bei Östrogen-und/oder Progesteronrezeptor-positivem Mammakarzinom in Frage. Diese Therapie wird in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5-10 Jahren empfohlen [323].

Die 5-Jahres-Überlebensraten beim frühen Mammakarzinom bei jungen Frauen sind altersabhängig [324]. Die Überlebensraten hängen vor allem vom intrinsischen Subtyp ab. Hier haben die triple-negativen Mammakarzinome die schlechteste Prognose. Junge Frauen haben häufiger Hormonrezeptor-negative Tumore und ein höheres Stadium als ältere Frauen [324]. Heute betragen die 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit des Stadiums über 99% bei Stadium I, 92-93% Stadium II, 75% bei Stadium III und 30% bei Stadium IV [322].

Das Risiko für eine BRCA-1/-2 Mutation ist bei Frauen mit Mammakarzinom im Alter unter 35 Lebensjahren und besonders bei Frauen mit einem triple-negativen Mammakarzinom erhöht. Bei diesen Frauen ist das begleitend erhöhte Risiko eines Ovarialkarzinoms zu berücksichtigen. Risikoreduzierende beidseitige Salpingo-Oophorektomien nach Abschluss der Familienplanung sind zu empfehlen, bei einer BRCA-1 Mutation schon ab dem 35. Lebensjahr.

Die multimodale Therapie des Mammakarzinoms ist mit negativen Auswirkungen auf die Fertilität verbunden. Während die Chemotherapie durch direkte toxische Wirkung auf die Ovarien zumeist zu einer Verringerung der ovariellen Funktionsreserve führt [325], resultiert die endokrine Therapie eher in einer Verringerung der Fertilität durch die therapiebedingte Verzögerung der Möglichkeit einer Schwangerschaft.

Eine besondere Beratungssituation entsteht bei Diagnose von höheren Tumorstadien oder Diagnose eines bereits metastasierten Mammakarzinoms. Bei Beratung zur Fertilitätsprotektion muss die individuelle Prognose der Erkrankung mitberücksichtigt werden.

6.1.1. Beratung zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom

Gemäß Zahlen des Netzwerk Fertiprotekt ist die häufigste Indikation für eine Beratung zur Fertilitätsprotektion die Neudiagnose eines Mammakarzinoms (www.fertiprotekt.com). Fast jede 3. Frau im Alter von unter 35 Jahren, die zur Fertilitätsprotektion beraten wird, hat Brustkrebs, und im Alter von über 35 Jahren macht dieser Anteil sogar mehr als 70% aus (Deutsches IVF-Register, Jahresbericht 2022). Eine Beratung zur Fertilitätsprotektion wird optimalerweise frühzeitig veranlasst und erfolgt in interdisziplinärer Kooperation. Für diese Beratung sind eine individuelle Abschätzung der onkologischen Prognose, des individuellen gonadotoxischen Risikos in Abhängigkeit von Alter, Ovarreserve und geplanter Therapie wichtig. Die Beurteilung der funktionelle Ovarreserve mit Ultraschall und AMH ermöglicht ein Abschätzen des weiteren Verlaufs [325]. Im Gespräch mit der Frau und ggfs. dem Partner werden fertilitätsprotektive Maßnahmen diskutiert und im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung ein individuelles Vorgehen geplant. Digitale Entscheidungshilfen können für die Beratung zur Fertilitätsprotektion eingesetzt werden und sind explizit für die Beratung bei Mammakarzinom entwickelt [326].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E51 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen im fertilen Alter mit der Diagnose eines Mammakarzinoms sollen eine Beratung über Fertilität und fertilitätserhaltende Maßnahmen vor Therapiebeginn erhalten.

Literatur: [325,326]

6.1.2. Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Schwangerschaften nach Mammakarzinom sind auch bei hormonsensitiven Tumoren nach Beendigung der endokrinen Therapie und bei Nachweis eines familiären Tumorriskos (BRCA1/2) nicht mit einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs verbunden. Dies zeigen eine systematische Metaanalyse von retrospektiven Kohorten- und Fall-Kontrollstudien [327] sowie eine prospektive Kohortenstudie [77] und eine große internationale Kohortenstudie [328].

Schwangerschaften nach Mammakarzinomerkrankung scheinen mit einem statistisch signifikant höheren geburtshilflichen Risiko verbunden zu sein, insbesondere für Frühgeburt (OR 1,68, 95%-KI 1,43-1,99) und niedriges Geburtsgewicht (OR 1,88, 95%-KI 1,55-2,27) [329]. In der internationalen Studie von Lambertini et al., 2024 [328] mit Analyse von 517 Geburten und 470 Neugeborenen von Müttern nach Mammakarzinom in der Anamnese fanden sich jedoch vergleichbare geburtshilfliche und neonatale Risiken wie bei Frauen ohne Mammakarzinom zu erwarten.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E52 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Mammakarzinomerkrankung soll von einer Schwangerschaft nicht grundsätzlich abgeraten werden, dies gilt unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Das Rezidivrisiko ist abhängig von Tumobiologie und dem Stadium der Erkrankung. Diese Informationen sollen in die Beratung mit einfließen.

Literatur: [77, 327, 328]

6.1.3. Einschränkung der Fertilität durch die Systemtherapie bei Mammakarzinom

Internationale konsentierte Empfehlungen zu der Tumorbehandlung des Mammakarzinoms bei jungen Frauen werden regelmäßig publiziert [330]. Übliche Chemotherapieschemata beim 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,
- häufig auch als dosisdichte Therapie,
- ggf. in Kombination mit zielgerichteten Therapien.

Für die aktuell gebräuchlichen Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapieschemata liegt die Rate der passageren Chemotherapie-induzierten Amenorrhoe gemäß einer prospektiven Kohortenstudie bei 83 % [331]. Diese Rate und der Verlauf mit Persistenz der Amenorrhoe nach Chemotherapieende ist sehr stark altersabhängig, wie die Daten einer systematischen Metaanalyse mit Daten von mehr als 23.000 Frauen aus 74 Studien zeigten [332], Tabelle 20.

Tabelle 20: Chemotherapieinduzierte Amenorrhoe bei Frauen mit Brustkrebs in Abhängigkeit vom Alter (Anthrazyklin und Taxan-basierte Chemotherapie)
Angaben nach [289]

Altersgruppe	Chemotherapieinduzierte Amenorrhoe rate	95%-Konfidenzintervall
<35 Jahre	21 %	2-51 %
35-40 Jahre	33 %	4-73 %
>40 Jahre	51-75 %	31-88 %

Neben der gonadotoxischen Therapie und der Therapiedauer beeinflussen auch das Alter, BMI und die ovarische Reserve vor Therapie das Ausmaß der Ovarschädigung. Wie in prospektiven Analysen gezeigt wurde, kann insbesondere der AMH-Wert im Verlauf vor und nach Chemotherapie (frühestens 1 Jahr nach Therapieende) zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Ovarialfunktionsstörung eingesetzt werden [333].

Bislang gibt es noch wenige Studien zur Auswirkung von Antikörpertherapien gegen HER2 bezüglich der Fertilität. In einer Studie zeigte sich bei Antikörpertherapie (Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1)) im Vergleich zur Therapie mit Paclitaxel und Trastuzumab bei prämenopausalen Frauen ein signifikant geringeres Risiko einer Therapie-assoziierten Amenorrhoe nach 18 Monaten (24 vs. 50%, $p=0,045$) [33]. Auch Studien zu Auswirkungen weiterer zielgerichteter Therapien oder Immuntherapien auf die Fertilität bei jungen Frauen mit Mammakarzinom fehlen. Es ist denkbar, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rahmen der endokrinen Toxizität auch zu einer Einschränkung der Fertilität führen können.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E53 (neu 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zur Abschätzung des individuellen Risikos für eine Einschränkung der Fertilität nach Therapieende sollten neben Art der Therapie und Alter der Patientin auch Marker der ovariellen Funktionsreserve wie AMH-Wert vor und nach Therapie eingesetzt werden.	
Literatur: [333]	

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 werden nicht beeinflusst, aber die Möglichkeit zu Stillen ist meist an der betroffenen Brust nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung beeinträchtigt [334]. Moderne Bestrahlungsplanung bei Mammakarzinom ermöglicht eine lokalisierte Bestrahlung des Zielvolumens mit geringer Strahlenexposition benachbarter Risikoorgane, die sehr genau beurteilbar ist [335].

Konsensbasiertes Statement 6.E14 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die regionale Strahlentherapie beim Mammakarzinom ist nicht mit einer Beeinträchtigung der Fertilität verbunden.	
Literatur: [334, 335]	

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

Die endokrine Therapie wird bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom im Rahmen der Standardtherapie für mindestens 5 Jahre empfohlen, in Abhängigkeit des Rezidivrisikos bis zu 10 Jahre (S3-LL Mammakarzinom, 2021). Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen mit und ohne Kombination mit GnRH-Agonisten (GnRHa) und Aromatasehemmer plus GnRHa ist nicht direkt mit einer Beeinträchtigung der ovariellen Reserve verbunden. Während der endokrinen Therapie ist eine therapiebedingte Amenorrhoe häufig. In einer prospektiven Studie zeigt sich jedoch keine verringerte ovariale Reserve oder ein geringeres Wiederauftreten nach 5 Jahren endokriner Therapie im altersadjustierten Vergleich zu Frauen ohne endokrine Tumortherapie ([336]). Daten dieser Studie zeigen, dass bei Frauen 5 Jahre nach Chemotherapie und Tamoxifen in allen Altersgruppen in 69% der Menstruationszyklus wieder auftrat, bei Frauen unter 35 Jahren in 91% (ASTRRA-Studie, [336]).

Für das Hormonrezeptor-positive Mammakarzinom muss die zeitliche Verzögerung durch die endokrine Therapie bis zu einem möglichen Schwangerschaftseintritt in die Entscheidung bzgl. Einschränkung der Fertilität berücksichtigt werden. Bei jungen Frauen, bei denen nach endokriner Induktion die Indikation zur Chemotherapie gestellt wird, ist ggfs. auch ohne Chemotherapie eine fertilitätsprotektive Maßnahme mit Kryokonservierung von Eizellen zu diskutieren.

Eine Unterbrechung der endokrinen Therapie während der empfohlenen 5 - 10 Jahren für den Eintritt einer Schwangerschaft wird bereits in Empfehlungen angesprochen (S3-LL Mammakarzinom, 2021). Eine große prospektive Studie zeigt, dass das Pausieren der endokrinen Therapie nach 30 Monaten Einnahme möglich ist und in einer ersten Analyse von fast 500 Frauen nicht zu einer Zunahme von Rezidiven führte (POSITIVE-Studie, [77]). Die bisherige Nachbeobachtungsdauer von 3 Jahren ist jedoch kurz.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E55 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Wenn eine Schwangerschaft vor Ende der geplanten endokrinen Therapiedauer gewünscht wird, kann die endokrine Therapie frühestens nach 18 Monaten pausiert werden. Nach Entbindung und Stillzeit soll die endokrine Therapie dann fortgesetzt werden.

Literatur: [77,336]

6.1.6. Mögliche Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom

Die Kryokonservierung von Eizellen nach hormoneller Stimulation und Follikelpunktion wird in internationalen Leitlinien zur Fertilitätsprotektion bei Frauen mit Mammakarzinom als wichtigste Maßnahme empfohlen [231,337]. Mittlerweile existieren zunehmend prospektive Studien, so dass die Beurteilung der Sicherheit mit Hilfe von systematischen Metaanalysen erfolgen kann (Tabelle 21).

Random-Start-Protokolle mit Stimulationsstart unabhängig von dem Menstruationszyklus sind vergleichbar effektiv wie die konventionelle hormonelle Stimulation, verkürzen jedoch die Stimulationsdauer und Latenz bis zum Beginn der Chemotherapie [338]. Bisher schließen Studien zur Double-Stimulation nur wenige Daten ein. Es zeigt sich jedoch, dass die zweifache Stimulation mehr Zeit benötigt, gleichzeitig jedoch mehr Eizellen gewonnen werden können [338]. Die Ko-Stimulation mit Aromatase-Inhibitoren und die Ovulationsauslösung mit GnRH-Agonisten sind vergleichbar effektiv wie die konventionelle hormonelle Stimulation vor Follikelpunktion [338]. Bei Ko-Stimulation mit Aromatase-Inhibitoren liegen die Östradiol-Spitzenwerte signifikant niedriger als bei der konventionellen Stimulation [338].

Studien zeigen nur einen minimalen Zeitverlust bis zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie bei Frauen mit Mammakarzinom durch die hormonelle Stimulation. In einer Metaanalyse wurde der Zeitverlust bis zur Chemotherapie auf durchschnittlich 6 Tage angegeben [327]. Die durchschnittliche gesamte Verzögerung bei Frauen bis zur adjuvanten Chemotherapie liegt noch im Intervall von maximal 6-8 Wochen nach Operation.

Auch nach einer Mammakarzinomerkrankung sind reproduktionsmedizinische Maßnahmen mit hormoneller Stimulation in ersten randomisiert kontrollierten Studien mit einem vergleichbaren Verlauf der Erkrankung ohne Stimulation möglich [327].

Tabelle 21: Systematische Reviews und Metaanalysen zur Kryokonservierung von Eizellen bei Frauen mit Mammakarzinom

Autoren	Studienziel	Studiengröße	Ergebnis
Chen et al., 2022 [338]	Vergleich verschiedener Stimulationsprotokolle der ovariellen Stimulation zur Kryokonservierung von Eizellen. Literatursuche bis Januar 2021	1 prospektive und 2 retrospektive Studien; N=630 2 Studien; N=102 5 Studien, davon eine prospektiv; N=755 4 Studien, davon 1 prospektiv; N=696	Keine signifikanten Unterschiede: Random-Start vs. konventionelle Protokolle Double-Stimulation vs. einfache Stimulation Ko-Stimulation mit Aromataseinhibitoren, jedoch signifikant niedrigere Östradiolwerte Ovulationsauslösung mit GnRHa vs. hCG
Arecco et al., 2022 [327]	Sicherheit der ovariellen Stimulation für Kryokonservierung vor oder Chemotherapie bei jungen Frauen mit Brustkrebs Literatursuche bis Juni 2021	11 retrospektive und prospektive Kohortenstudien vor Chemotherapie (N=4643 Frauen) und 4 Studien nach Chemotherapie (N=663 Frauen)	Für Event-Free-Survival kein negativer Effekt durch hormonelle Stimulation und bzgl. Rezidiv und Mortalität statistisch signifikanter positiver Effekt. Durchschnittlich nur 6 Tage Verzögerung bis Chemotherapie im Vergleich zu keiner Stimulation Auch ART nach Brustkrebsbehandlung keine statistisch signifikante Verschlechterung der Prognose.

Huber et al., 2020 [339]	Onkologische Sicherheit einer Fertilitätsbehandlung bei BRCA1/2 Mutation Literatursuche bis 2018	1 Fall-Kontroll-Studie mit N=1375 Mutationsträgerinnen mit/ohne Fertilitätsbehandlung 1 prospektive Kohortenstudien N=21	Fertilitätsbehandlungen mit Ovulationsinduktion und assistierter Reproduktion, keine Risikoerhöhung, mittleres Follow-up 5 Jahre
Cordeiro Mitchell et al., 2020 [340]	BRCA1/2-Mutation und ovarielle Funktion Literatursuche bis 2019	16 Artikel mit 652 Frauen mit BRCA-Mutation im Vergleich mit 1887 Kontrollen, z.T. mit Krebsdiagnose	Keine signifikanten Unterschiede bezüglich ovarieller Reserve und Ansprechen auf Stimulation bei Frauen mit und ohne Nachweis von BRCA1/2 Mutationen. Evtl. niedrigere ovarielle Reserve ab 35. Lebensjahr bei Frauen mit BRCA-Mutation.

Die Sicherheit der Stimulation vor allem auch bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom wird in den Meta-Analysen berücksichtigt. Es findet sich bislang keine statistisch signifikante Prognoseverschlechterung mit und ohne Fertilitätsprotektion mit Kryokonservierung von Eizellen nach hormoneller Stimulation bei Mammakarzinom, für Rezidiv und Mortalität sogar eine Prognoseverbesserung (Arecco et al., 2022). Dies zeigt sich auch bei Frauen mit BRCA1/2-Mutationen [339]. Weitere Studien werden benötigt, wie zum Beispiel im Rahmen des Deutschen Familiären Brust- und Eierstockskrebs-Konsortiums mit der HerediCaRe-Studie mit geplant längerem Follow-up [339].

Es wird diskutiert, dass Frauen mit BRCA1/2 eine geringere ovarielle Funktionsreserve aufweisen oder schlechter auf eine hormonelle Stimulation ansprechen. Eine Metaanalyse von 16 Studien zeigt dies jedoch nicht [340]. Durch eine ovarielle Stimulation zur Ovulationsauslösung oder assistierter Reproduktion erhöht sich das Risiko für ein Mammakarzinom bei Frauen bei Familienanamnese für Brustkrebs und/oder BRCA1/2-Mutation nicht signifikant [341]. In dieser systematischen Metaanalyse von Daten von 350 Frauen mit Hormontherapie und 4002 Frauen ohne Hormontherapie ergab sich nach Hormontherapie kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Mammakarzinommerkrankung (OR 1,18 95%-KI 0,96-1,45). Nach Realisierung des Kinderwunsches und nach dem 35. Lebensjahr wird die

risikoreduzierende Operation mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie bei Frauen mit BRCA1/2-Mutation zur Prävention des Ovarialkarzinoms empfohlen [342].

Konsensbasiertes Statement 6.S33 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die hormonelle Stimulationsbehandlung zur Gewinnung von Eizellen bei geplanter (neo-)adjuvanter Systemtherapie bei Mammakarzinom ist im Hinblick auf die onkologische Prognose unabhängig vom Hormonrezeptorstatus nach heutigem Kenntnisstand sicher. Stimulationsbehandlungen mit zeitgleicher Gabe von Aromataseinhibitoren oder Stimulationsstart unabhängig von dem Menstruationszyklus (Random-Start) sind vergleichbar effektiv wie die konventionellen Stimulationen.

Literatur: [327, 338-340]

Konsensbasiertes Statement 6.S34 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die hormonelle Stimulationsbehandlung zur Eizellgewinnung kann bei hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom mit zeitgleicher Gabe von Aromataseinhibitoren und signifikant niedrigeren Östradiolwerten erfolgen, ohne dass die Effektivität der Stimulation beeinträchtigt ist.

Literatur: [338]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E56 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit BRCA1/2-Mutation können die Hormonbehandlung und Kryokonservierung von Eizellen mit einem vergleichbaren Risiko wie bei Frauen ohne genetisches Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinom erfolgen. Diese Frauen sollen nach einer abgeschlossenen Familienplanung eine erneute onkologische Beratung hinsichtlich einer risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie erhalten.

Literatur: [340-342]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E27 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Auch nach einer Mammakarzinomerkrankung kann mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Behandlungen eine Schwangerschaft angestrebt werden.

Literatur: [327, 339]

6.1.7. Kryokonservierung von Ovargewebe und Autotransplantation im Intervall

Die Ovarkryokonservierung zur Fertilitätsprotektion bei Frauen mit Mammakarzinom ist möglich und sicher. Nach Diagnose eines Mammakarzinoms ist eine Verzögerung der onkologischen Behandlung um ein Zeitfenster von 1-2 Wochen in den meisten Fällen möglich [343]. Die Ovarkryokonservierung ist eine fertilitätserhaltende Option vor allem für junge Frauen unter 35 Jahren mit altersentsprechend guter ovarieller Reserve. Diese Faktoren trifft für die meisten Frauen mit Mammakarzinom nicht zu. Die fertilitätserhaltende Methode der Wahl mit Kryokonservierung bei Frauen mit Diagnose eines Mammakarzinoms ist die Kryokonservierung von Eizellen [231,337].

Vor der Durchführung für eine Kryokonservierung von Ovargewebe bei Frauen mit Mammakarzinom ist eine individuelle Abschätzung des Risikos für einen Nachweis von Tumorzellen im Ovargewebe nötig. Eine Metaanalyse beschreibt das Risiko für eine Tumorzellverschleppung bei Autotransplantation des Ovargewebes bei Frauen mit Mammakarzinom als niedrig [344]. Der Einsatz von differenzierten diagnostischen Methoden, um disseminierte Tumorzellen im Ovargewebe zu detektieren, wird diskutiert [345]. Bei Frauen mit familiärem Tumorrisko, höhergradigen Stadien und primär metastasiertem Mammakarzinom muss das Risiko einer möglichen Tumorzellverschleppung oder Tumorentstehung durch Autotransplantation von zuvor kryokonservierten Ovarialgewebe in besonderer Weise in die Abwägungen bzgl. der Methoden der Fertilitätsprotektion eingehen.

Auch nach Kryokonservierung von Ovargewebe nach Ovarialresektion und onkologischer Behandlung sind spontane Schwangerschaft ohne Nutzung des kryokonservierten Materials möglich [346]. Bei 53% der Frauen erfolgte die Kryokonservierung von Ovargewebe nach Diagnose eines Mammakarzinoms. Die Nutzungsichten des kryokonservierten Gewebes waren mit 2,5% aller Frauen mit onkologischen Erkrankungen, die eine Transplantation des Ovars durchführen ließen gering. Die Mehrzahl der Frauen mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen (75,7%) verwarf das Gewebe. Die Hälfte dieser Frauen war zuvor spontan schwanger geworden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E38 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Ovargewebe kann bei Patientinnen mit Mammakarzinom als Alternative zur Kryokonservierung von Eizellen angeboten werden.

Die Effektivität im höheren reproduktiven Lebensalter, die Nutzungsrationen und die Möglichkeit einer Transplantation von Tumorzellen sollen bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.

Literatur: [231, 337, 346]

6.1.8. GnRH-Agonisten (GnRHa) bei Frauen mit Mammakarzinom

Europäische Leitlinien zur Fertilitätsprotektion bei Mammakarzinom empfehlen die Gabe von GnRHa zur Fertilitätsprotektion während einer Chemotherapie [231,337]. Randomisiert-kontrollierte Studien weisen auf einen positiven Effekt auf das Wiederauftreten einer Menstruation und erhaltender Ovarfunktion nach Beendigung der Chemo- oder Hormontherapie im Vergleich zu nichtbehandelten Frauen hin (Tabelle 22). Aktuelle internationale Empfehlungen weisen darauf hin, dass eine GnRHa-Gabe als fertilitätserhaltende Maßnahme das Angebot einer Kryokonservierung von Eizellen nicht ersetzt [231,330].

Die onkologische Sicherheit auch bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom ist bei der begleitenden GnRHa-Gabe während der Chemotherapie im Vergleich zum nachfolgenden Beginn vergleichbar [347].

Tabelle 22: Aktuelle systematische Reviews und Metaanalysen zur GnRH-Gabe bei Frauen mit Mammakarzinom (randomisiert kontrollierte Studien)

Autoren	Systematisches Review und Metaanalyse	Ergebnis im Vergleich GnRHa-Gabe vs. keine Gabe
Lambertini et al., 2018 [198]	5 RCTs, N= 873, medianes Alter der Frauen 38 Jahre (IQR 34-42), 40% der Frauen Hormonrezeptor-positiv Literatursuche bis August 2017	POI: N=722, 14,9 vs. 30,9% adjustierte OR 0,38; 95%KI 0,26-0,57, p<0,001) Amenorrhoe nach 1 Jahr: N=760, 36,8 vs. 40,4% (adjustierte OR 0,92; 95%KI 0,66-1,28, p=0,623) Amenorrhoe nach 2 Jahren: N=424 18,2 vs. 30,0%. Adjustierte OR 0,51; 95%KI 0,31-0,85, p= 0,009) Schwangerschaft nach 5 Jahren: N=726, 10,3 vs. 5,5% (IRR 1,83, 95%KI 1,06-3,15, p=0,030)
Li et al., 2022 [203]	11 RCTs, N=1.219, 4 Studien mit Alter (Median) zwischen 30-35 Jahren, 6 Studien zwischen 35-40 Jahren und 1 Studie 45 Jahre 5 Studien nur bei Frauen mit negativem Hormonrezeptor Literatursuche bis Januar 2022	Wiedereinsetzen der ovariellen Funktion: N=1.219, 87,6 vs. 55,8% OR 3,04; 95%KI 1,87-4,94, p<0,001) Nur Hormonrezeptor-negativ: N=337, 85,0 vs. 69,4%; OR 2,51; 95%KI 1,07-5,89, p=0,03 Spontane Schwangerschaft: N= 652, 10,7 vs. 6,6 OR 1,72, 95%KI 0,99-2,99, p= 0,06 Nur Hormonrezeptor-negativ: N=378, 13,5 vs. 7,3% OR 2,06, 95%KI 1,03-4,11, p=0,04

Konsensbasierte Empfehlung 6.E49 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die gleichzeitige Gabe von GnRHa während Chemotherapie sollte bei Frauen mit Mammakarzinom unabhängig vom Hormonrezeptorstatus als Maßnahme zur Fertilitätsprotektion angeboten werden.

Literatur: [231, 330, 337], vgl. Tabelle 22

6.2 Solide Tumore

A. Rink, R. Schwab

6.2.1 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 Stomasarkome 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 [348]. 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 [349].

Beratung zur Fertilitätsprotektion bei uterinen Sarkomen

Uterussarkome stellen seltene maligne Neoplasien des Uterus dar, die ihren Ursprung entweder im Myometrium oder im Bindegewebe des Endometriums haben und durch aggressives Wachstum sowie eine ungünstige Prognose gekennzeichnet sind. Die heterogene Gruppe der Uterussarkome umfasst Leiomyo-, low-grade endometriale Stroma- (LG-ESS), high-grade endometriale Stroma- (HG-ESS), undifferenzierte Uterus-, Adenosarkome, PEComas (maligne Variante) sowie embryonale Rhabdomyosarkome der Zervix uteri. Eine besondere Kategorie bilden die glattmuskulären Tumoren unklaren malignen Potenzials (STUMP), die potenziell in Leiomyosarkome rezidivieren können [350,351].

Ein aktuelles systematisches Review aus dem Jahr 2021, welches sowohl publizierte Studien als auch Fallberichte einschloss, analysierte das onkologische sowie das reproduktive Outcome bei 210 Frauen mit Uterussarkomen nach fertilitätserhaltender Chirurgie. 34% der Patientinnen erhielten postoperativ eine adjuvante Therapie, wobei 56% eine endokrine Therapie und 44% eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Ein Rezidiv erlebten 27% der Frauen, wobei die höchste Rezidivrate in der Subgruppe der Frauen mit einem Leiomyosarkom (71%) und einem LG-ESS (54%) verzeichnet wurde. Die niedrigste Rezidivrate (11%) wiesen Frauen mit einem STUMP auf, und keine der beiden Patientinnen mit einem UTROSCT (uteriner Tumor mit keimstrangähnlicher Differenzierung) erlitt ein Rezidiv. Die Gesamt mortalitätsrate betrug 3%, wobei die Mortalitätsrate in der Subgruppe der Frauen mit einem Leiomyosarkom bei 57% lag. Von den Frauen, die eine fertilitätserhaltende Therapie durchführen ließen, wurden 32% schwanger: 43% der Frauen mit einem LG-ESS, 43% der Frauen mit einem Leiomyosarkom, 35% der Frauen mit einem STUMP und 9% der Frauen mit einem embryonalen Rhabdomyosarkom der Cervix uteri. Die Rate der Lebendgeburten lag bei 94%, mit einer Rate an Frühgeburten von 7% und einer Fehlgeburtsrate von 6% im ersten Trimenon. In 66% der Fälle wurde die Entbindung per Sectio Caesarea vorgenommen [352].

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in der Fallstudie von Piatek et al., die 11 Frauen mit uterinen Sarkomen nach fertilitätserhaltender Therapie evaluierte. Nach einem medianen Follow-up von 61 Monaten zeigten 45,45% der untersuchten Patientinnen ein Rezidiv, mit einem mittleren progressionsfreien Intervall von 38,8 Monaten. 80% der Rezidive (4 von 5 Patientinnen) waren auf den Uterus begrenzt. Die Rate der Lebendgeburten in dieser Patientengruppe betrug 27,25% [353].

Der Goldstandard in der kurativen Behandlungsstrategie für die auf den Uterus begrenzten Sarkome besteht in der totalen Hysterektomie. Abhängig vom histologischen Subtyp können die Ovarien bei prämenopausalen Patientinnen belassen werden, sofern keine Hinweise auf eine ovariale Metastasierung vorliegen [354].

Die fertilitätserhaltende operative Therapie bei Uterussarkomen wird als experimentell betrachtet und stützt sich lediglich auf eine begrenzte Anzahl von kleinen retrospektiven Studien bzw. Fallberichten. Generell kann die fertilitätserhaltende Behandlung bei Uterussarkomen daher nicht empfohlen werden. Bei Wunsch nach Fertilitätserhalt muss eine umfassende und individuelle Risikoberatung hinsichtlich der onkologischen Sicherheit bzw. des Rezidivrisikos durchgeführt werden [352].

Derzeit besteht kein Konsens über die adjuvante Therapie und die Nachsorge nach fertilitätserhaltender beziehungsweise uteruserhaltender Chirurgie bei Uterussarkomen. Ebenso fehlt eine einheitliche Richtlinie bezüglich des optimalen Zeitfensters zwischen einer uteruserhaltenden Operation und dem Eintritt einer Schwangerschaft. Daher sprechen sich Piatek et al. für einen raschen Schwangerschaftseintritt aus, um nach erfolgreicher Entbindung die Komplettierungsoperation (totale Hysterektomie) vorzunehmen [353].

Eine Ausnahme bildet die Behandlung und Nachsorge von Rhabdomyosarkomen des Genitaltraktes im Kindes- und Jugendalter, bei der ein Expertenkonsens der Europäischen Weichteilsarkomgruppe besteht. Aufgrund des guten Ansprechens von Rhabdomyosarkomen auf eine adjuvante Chemotherapie (Komplettremission in etwa 50% der Fälle) wird von einem primär radikalen chirurgischen Vorgehen abgeraten. Primär wird nur eine bioptische Sicherung durchgeführt. Eine Komplettresektion des Tumors wird primär nur in denjenigen Fällen erwogen, in denen eine organerhaltende Operation durchgeführt werden kann. Eine Fertilitätsberatung sollte in diesen Fällen stets durchgeführt werden. Die Optionen zur Fertilitätsprotektion umfassen die Entnahme von Eizellen (falls dies ohne unangemessene Verzögerung der onkologischen Therapieeinleitung möglich ist), die Kryokonservierung von Ovargewebe sowie die Ovartransposition im Falle einer geplanten Beckenbestrahlung [355].

Beratung zur Fertilitätsprotektion bei Sarkomen (ohne uterine Sarkome)

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 (geprüft 2025)	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Jede Frau im reproduktiven Alter mit Sarkomen und möglichem Kinderwunsch soll vor einer potentiell gonadotoxischen Therapie zur Ovartoxizität und zu Methoden des Fertilitätserhalts beraten werden.	
Literatur: [352, 353]	

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 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [352, 352]

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 ovariale Funktion systematisch untersuchen [356,357] (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Retrospektive Studien zum Einfluss der Chemotherapie bei Sarkomen auf die spätere Fertilität

Autoren	Anzahl Frauen	Studie	Alter	Follow-up	Diagnose	POI	Schwangerschaft
Raciborska et. al. [356,357]	27	Retrospektiv multi-zentrisch	16,3 Jahre	5,7 Jahre	Ewing-Sarkom	17/27 (63%)	4/27 (14,8%)
Hoshi et al. [356,357]	23	Retrospektiv mono-zentrisch	33 Jahre	11 Jahre	High grade Osteo- und Weichteilsarkom	13/23 (56,5 %)	8/23 (34,8%)

Konsensbasiertes Statement 6.S36 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die chemotherapeutische Behandlung von Knochen- und Weichteilsarkomen ist altersabhängig mit einem Risiko für eine Ovarialinsuffizienz verbunden.

Literatur: [356, 357]

Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie bei Sarkomen

Je nach Tumorlokalisation 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 [174].

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 [356]. Über die Kryokonservierung und spätere Transplantation von Ovargewebe liegen nur Fallberichte vor [26]. 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 ovariellem Gewebe, das von 24 an einem Sarkom erkrankten Patientinnen stammte, in 3 Studien keine neoplastischen Zellen nachgewiesen werden [268,358,359]. Abir et al. beschrieben dagegen bei einer von 8 untersuchten Frauen mit Ewing-Sarkom eine ovarielle Metastase [267].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E61 (geprüft 2025)

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.

Literatur: [26, 267, 268, 358, 359]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E62 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: -

Konsensbasierte Empfehlung 6.E63 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit Sarkomen kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen, soll jedoch nicht als alleinige Maßnahme zur Fertilitätsprotektion eingesetzt werden.

Literatur: [356]

6.2.2 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 [360,361]. 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 häufig 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 Tumore. Im Folgenden sind drei der häufigsten genetischen Syndrome, die mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome einhergehen, kurz zusammengefasst:

- 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 Darmkrebskrankungen verantwortlich und erhöht auch das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken.

Darüber hinaus gibt es noch weitere seltene genetische Syndrome mit einem (u.a.) erhöhten Kolonkarzinomrisiko (z.B. MUTYH-assozierte Polyposis, Li-Fraumeni Syndrom etc.)

Im Gegensatz zu den sporadisch auftretenden kolorektalen Karzinomen finden sich unter den hereditären infolge eines defizienten DNA-Mismatch-Reparatur-(dMMR)-Systems vermehrt mikrosatelliteninstabile (MSH^{high}) Geschwulste. Im Erbgut dieser Tumoren finden sich Abweichungen in der Länge kurzer, repetitiver DNA-Abschnitte, den sogenannten Mikrosatelliten. Die Tumoren haben eine hohe Immunogenität und sprechen daher sehr gut auf eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) an, die möglicherweise sogar als Monotherapie kurativ sein können [362]. In einzelnen Serien junger Patienten mit kolorektalen Karzinomen fanden sich Raten an dMMR-MSI- $high$ Tumoren von bis zu 20% bei Patientinnen, bei denen das Karzinom in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sogar von 33% [363].

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 [209]. 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 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Jede Frau im reproduktiven Alter mit kolorektalen Karzinomen und möglichem Kinderwunsch soll vor einer potentiell gonadotoxischen Therapie zur Ovartoxizität und zu Methoden des Fertilitätserhalts beraten werden.	
Literatur: [209]	

Kolorektales Karzinom in der Schwangerschaft

Die Prognose von kolorektalen Karzinomen, die in der Schwangerschaft diagnostiziert werden, ist vergleichsweise schlecht. So erbrachte die Auswertung der Daten von 41 Patientinnen mit in der Schwangerschaft diagnostizierten Darmtumoren, die in einem Register des „International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP)“ gesammelt wurden, Überlebensraten von 78.1% nach einem Jahr und 64.5% nach 2 Jahren [364]. Eine Ursache hierfür ist, dass der überwiegende Teil der Tumoren in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wurde, was auch in anderen Studien bestätigt wurde (Anteil an lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren von über 90%, Anteil von Stadium IV 41%-56%) [364-366]. Zudem wurde bei einem Viertel der Patientinnen die Erkrankung erst im Rahmen von tumorbedingten Notfalloperation diagnostiziert. Ein Vergleich der Überlebensdaten aus dem INCIP Register mit einer alterskorrigierten Kohorte weist vergleichbare studienbezogene Überlebensraten auf, sodass sich aus diesen Daten kein Hinweis auf eine grundsätzlich schlechtere Prognose ableiten lässt. In einer Kohortenstudie aus den USA, in der die Prognose von Patientinnen mit in der Schwangerschaft diagnostizierten kolorektalen Karzinomen mit der von nicht in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft detektierten Karzinomen verglichen wurde, fanden sich gleiche Prognosen in frühen und mittleren Tumorstadien, wohl aber eine schlechtere Prognose bei fortgeschrittener Erkrankung [367].

In einer systematischen Literaturübersicht, in der über 119 in der Schwangerschaft diagnostizierte kolorektale Karzinom berichtet wurde, fand sich ein medianes

maternales Überleben von 36 Monaten, wobei die Prognose bei Rektumkarzinom besser war als die von Kolonkarzinomen [366]. Auch in dieser Serie wurden 25% der Tumoren im Rahmen von Notfalloperationen diagnostiziert und der Anteil metastasierter Erkrankungen lag bei 48%. Von 82 Patientinnen lagen Informationen zur Therapie vor. Nur 8 (9.8%) wurden während der Schwangerschaft chemotherapeutisch behandelt. Keines der aus den Schwangerschaften resultierenden Neugeborenen war fehlgebildet oder hatte eine Wachstumsrestriktion mit Ausnahme eines Kindes mit einer Hypothyreose. Berücksichtigt man die hohe Rate fortgeschritten Tumore ergibt sich auch aus dieser Analyse kein Beleg für eine schlechtere Prognose bei Diagnose der Tumorerkrankung in der Schwangerschaft.

Schwangerschaft nach kolorektalem Karzinom

Schwangerschaften nach vorausgegangener Therapie eines kolorektalen Karzinoms gehen einer großen schwedischen Fall-Kontrollstudie zu Folge nicht mit einer erhöhten Fehlbildungsrate einher [368]. Allerdings zeigt sich eine deutlich erhöhte Präeklampsierate (7.2% vs. 3.2%), eine erhöhte Sectio-Rate (24.6 vs. 19.4%) sowie eine erhöhte Rate an Frühgeburten (12.1% vs 5.2%) bei ehemaligen Tumorpatientinnen [368]. Auch eine australische Arbeit, in der über 232 Erstgebärende nach durchgemachtem kolorektalem Karzinom berichtet wird, deutet auf eine erhöhte Rate an Geburtskomplikationen hin: So kam es gehäuft zu prä- und postpartalen Blutungen, mehr Kinder hatten einen niedrigen Apgar-Score und es fand sich ebenfalls eine deutlich höhere Sectio-Rate. Zudem fanden sich bei den Gebärenden, die offen chirurgisch an ihrem Karzinom operiert worden waren, während der Schwangerschaft mehr Darmobstruktionen und eine verlängerte postpartale Hospitalisierung im Vergleich zu den laparoskopisch operierten. Das Risiko für mütterliche und kindliche Komplikationen war stärker erhöht nach Rektumkarzinomen als nach Kolonkarzinomen (OR 3.73 vs. 2.73), bei Tumorbehandlungen mit Radiatio als bei solchen ohne Radiatio (OR 4.24 vs. 2.81) und auch nach Tumorbehandlung mit Chemotherapie versus ohne Chemotherapie (OR 1.11 vs. 0.98) [369].

Auch speziell für das Rektumkarzinom gibt es keine konkreten Hinweise dafür, dass eine Schwangerschaft nach onkologischer Therapie zu einer Verschlechterung der Prognose führt. In der Literatur existieren zwei Fallberichte über Schwangerschaften nach chemo- und radiotherapeutisch bzw. ausschließlich operativ behandelten Rektumkarzinomen [186,370] sowie eine retrospektive Kohortenstudie mit einem Bericht über 9 Schwangerschaften bei 8 Patientinnen nach behandeltem malignem Tumor des Gastrointestinaltrakts [371]. Während der 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 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Schwangerschaft nach einem kolorektalen Karzinom ist gemäß Fallberichten ohne eine Verschlechterung der onkologischen Prognose möglich.	
Literatur: [186, 370, 371]	

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 [372]. 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 prämaturen Ovarialinsuffizienz von 0 und 4,2 %. Bislang existieren nur 2 retrospektive Übersichtsarbeiten, die den Einfluss der Chemotherapie beim Rektumkarzinom auf die Ovarialfunktion untersuchen [373,374] (siehe Tabelle 24).

Der Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) bei dMMR-MSI-high Tumoren ist noch nicht in die Leitlinie für die Behandlung kolorektaler Karzinome aufgenommen, vor allem, weil größere Studien zum Einsatz der Therapie in der Primärsituation fehlen. Die ausgesprochen positiven Erfahrungen mit dem Einsatz dieser Medikamente in eigentlich neoadjuvanter Indikation bei dMMR-MSI-high Rektumkarzinomen mit vollständiger Remission bei allen so behandelten Patienten [362] drängen diesen Therapieansatz allerdings bei dieser Untergruppe als Alternative zur etablierten Therapie auf. Die Anwendung von ICI ist in der Schwangerschaft nicht zugelassen, da sie mit hoher Wahrscheinlichkeit die fetomaternale Immuntoleranz während der Schwangerschaft beeinflussen. Aktuelle Berichte bestätigen eine hohe Schwangerschaftskomplikationsrate bei ICI-Therapie [375], so dass der Einsatz obsolet ist. Nach Abschluss einer Therapie mit einem ICI sollte eine Schwangerschaft abhängig vom Medikament für weitere 3-5 Monate vermieden werden [376]. Eine Schwangerschaft im weiteren Verlauf erscheint vertretbar, wobei die Datenlage hierzu begrenzt ist. Zu

berücksichtigen ist auch eine durch ICI induzierte reduzierte Infertilität (siehe Kapitel 2.2).

Tabelle 24: Retrospektive Studien zum Einfluss der Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom auf die spätere Fertilität

Autoren	Anzahl Frauen	Studie	Alter	POI	Schwangerschaft	POI
Wan et al. [373]	51	retrospektiv, monozentrisch	35 Jahre	48 (94,1 %) (Radio-chemotherapie)	Keine Angabe	3/ 72 (4,2 %) (Chemotherapie)
Strong et al. [374]	6	retrospektiv, monozentrisch	18-45 Jahre	5 (83,3 %) (Radio-chemotherapie)	Keine Angabe	0/7 (0%) (Chemotherapie)

Konsensbasiertes Statement 6.S38 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [372-374]

Einschränkung der Fertilität durch Strahlentherapie beim Rektumkarzinom

Beim Rektumkarzinom ist die Schädigung der Gonaden unvermeidbar. Die Folgen sind eine Abnahme der Fertilität [372]. Beim Rektumkarzinom beträgt die im Rahmen der neoadjuvanten oder adjuvanten Radiotherapie verabreichte Strahlendosis im Bereich des kleinen Beckens 45 -50,4 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 auf 5 – 10 % gesenkt und so das Risiko einer vorzeitigen Menopause reduziert werden [377]. Es liegen 2 retrospektive Studien vor, die die Effekte einer Radiatio bei der Therapie des Rektumkarzinoms untersuchten.

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 (zu bevorzugen) 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 [377,378].

Beim kolorektalen Karzinom wird das Risiko einer ovariellen Metastasierung als mittelgradig eingeschätzt. Fernmetastasen wurden nur im Tumorstadium IV beschrieben [358]. 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 [379].

Konsensbasierte Empfehlung 6.E65 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
<p>Patientinnen mit kolorektalen Karzinomen sollte zur Fertilitätsprotektion die Kryokonservierung von Eizellen angeboten werden. Die Kryokonservierung von Ovargewebe kann diskutiert werden. Das Risiko eines Rezidivs durch Transplantation kann nicht ausgeschlossen werden und muss vor Entnahme des Ovargewebes mit der Patientin besprochen werden.</p>	
Literatur: [377-379]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E66 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Nach Eintritt der Pubertät sollten Patientinnen mit kolorektalen Karzinomen über eine Oozyten-Kryokonservierung aufgeklärt werden, wenn sich der Beginn der onkologischen Therapie noch mindestens 2 Wochen verschieben lässt.</p>	
Literatur: [377-379]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E67 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit kolorektalen Karzinomen kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen, soll jedoch nicht als alleinige Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion eingesetzt werden.

Literatur: [377-379]

6.2.3 Analkarzinom

Das Analkarzinom macht knapp 5% aller gastrointestinale Tumorerkrankungen aus und umfasst das Analrand- und das Analkanalkarzinom. Es handelt sich histologisch um Plattenepithelkarzinome, die zum überwiegenden Teil mit dem humanen Papillomavirus (HPV) assoziiert sind. Der Altersgipfel liegt in der 5.- und der 7. Lebensdekade. Gleichwohl kommen Analkarzinome bei beiden Geschlechtern auch im jüngeren Alter vor [380].

Mit Ausnahme lokalisierter Frühkarzinome ohne Beteiligung des analen Schließmuskels steht die definitive Radiochemotherapie im Vordergrund der Behandlung. Eine radikale Operation kommt nur bei Kontraindikationen gegen die oder fehlendem Ansprechen auf die Radiochemotherapie (RCT) oder bei Rezidiven der Tumorerkrankung in Betracht. Die Strahlentherapie erfolgt mit einer Dosis von 45-50 Gy. Als Chemotherapie wird in der Mehrzahl eine Kombination aus Mitomycin C und 5-FU gewählt. Die Gonadentoxizität wird bei diesem Regime als niedrig bis mittelmäßig eingestuft. Alternativ kann an Stelle von Mitomycin-C auch Cisplatin verwendet werden.

Das relevanteste Risiko für die weibliche Infertilität resultiert im Wesentlichen aus der Strahlentherapie, die sowohl die Ovarien als auch den Uterus einer relevanten Dosis aussetzt. Eine operative Transposition der Organe ist daher bei prämenopausalen Frauen mit Kinderwunsch ähnlich wie vor RCT beim Rektumkarzinom zu diskutieren. Eine erfolgreiche Schwangerschaft nach entsprechender Transposition von Uterus und Ovarien nach Abschluss der Tumortherapie ist zumindest als Fallbericht beschrieben [381].

6.2.4 Magenkarzinom

Das Magenkarzinom steht trotz rückläufiger Inzidenz mit immer noch fast 20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern an 5. (♂) bzw. 6 (♀) Stelle in der Rangliste der häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland. Auch wenn das Magenkarzinom

überwiegend in der 7. Lebensdekade auftritt, kommen rund 2-8% aller Magenkarzinome im jüngeren Alter vor und werden vereinzelt auch während der Schwangerschaft diagnostiziert [382]. Lokal fortgeschrittene Magenkarzinome werden heute multimodal behandelt, wobei sich die Durchführung einer perioperativen Polychemotherapie als Standard etabliert hat. Bei jungen Patienten wird überwiegend eine Therapie nach dem FLOT-Protokoll durchgeführt, welches die Medikamente 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel beinhaltet und welche das früher oft verabreichte ECF-Schema (Epirubicin, Cisplatin, Fluorouracil) abgelöst hat [383]. Magenkarzinome bei jungen Patient*innen werden oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und haben dann eine extrem schlechte Prognose. Auch aus diesem Grund gibt es keine belastbaren Daten zum Infertilitätsrisiko von Frauen nach kurativer Therapie vom Magenkarzinom. Wenn es sich nicht eindeutig um ein metastasiertes Tumorstadium handelt, werden die Patient*innen vor Einleitung einer Therapie zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose laparoskopiert.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E68 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen im reproduktiven Alter mit einem Rektum-/Magenkarzinom sollen vor Einleitung einer Therapie bezüglich der Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen beraten werden. Wünschenswert ist die Beratung vor Durchführung der Staging Laparoskopie, sodass idealerweise ggf. fertilitätserhaltende Maßnahmen mit diesem Eingriff kombiniert werden können.

Literatur: [381, 382]

6.2.5 Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom zählt mit einer Inzidenz von 6/1.000.000 Einwohnern eher zu den selteneren Tumorerkrankungen. Dabei treten Schilddrüsenkarzinome überwiegend zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts auf. Zu 90% handelt es sich um differenzierte Schilddrüsenkarzinome, die in der Mehrzahl der Fälle durch eine Operation (i.d.R. Thyreoidektomie), gefolgt von einer Radiojodtherapie behandelt werden. Frühe Formen des papillären Schilddrüsenkarzinoms können auch ausschließlich operativ behandelt werden. Medulläre Schilddrüsenkarzinome werden nahezu ausschließlich operativ behandelt. Die seltenen schlechter differenzierten oder anaplastischen Karzinome kommen überwiegend in höherem Lebensalter vor.

Bezüglich Einschränkungen der Fertilität durch eine stattgehabte Radiojodtherapie liegen widersprüchliche Angaben vor. Insgesamt kann es wohl zu transienten Störungen

der Ovarfunktion kommen, das Risiko einer aus einer einmaligen Radiojodtherapie resultierenden permanenten Infertilität ist aber extrem gering [384]. Populationsbasierte Studien ergeben Hinweise auf eine leichte Einschränkung zumindest der weiblichen Fertilität, die Schwangerschaftsraten scheinen aber nicht signifikant reduziert zu sein [385]. Lediglich wiederholte Anwendungen von Radiojod bieten offensichtlich ein relevantes Risiko für die Langzeitfertilität [386].

6.2.6 Maligne Erkrankungen der Haut

Mit rund 23.000 Neuerkrankungen pro Jahr rangiert das maligne Melanom auf dem 4. (♀) beziehungsweise 5. Platz (♂) in der Häufigkeitsstatistik der Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Auch wenn der Altersgipfel in der 6. bis 7. Lebensdekade liegt, ist ein nicht unerheblicher Anteil auch jüngerer Menschen betroffen, was dazu führt, dass das maligne Melanom in der Gruppe der unter 40-Jährigen nach dem Lymphom und dem Mamma-Karzinom zur dritthäufigsten Tumorerkrankung wird [387].

Für die lokale Kontrolle stellt die in-toto-Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 1cm (bei T1 und T2 Tumoren) beziehungsweise 2cm (bei T3 und T4 Karzinomen) im Vordergrund. Bei Hinweisen auf eine lymphatische Dissemination ist eine Lymphadenektomie indiziert, die bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren durch eine adjuvante Strahlentherapie konsolidiert wird [383].

An medikamentöser Therapie wird im Stadium II eine adjuvante Interferontherapie empfohlen. Basis der Behandlung fortgeschrittener Tumorerkrankungen sind Immuno-Checkpoint-Inhibitoren, die über den PD-1- Weg (Nivolumab und Pembrolizumab) oder den CTLA-4 Weg (Ipilimumab) wirken. Bei Vorliegen von BRAF-Mutationen kommt auch eine zielgerichtete Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib & Trametinib, Encorafenib & Binimetinib oder Vemurafenib & Cobimetinib) zum Einsatz [388]. Die Medikamente haben eine hohe Gonadentoxizität und können die Fertilität sowohl weiblicher als auch männlicher Patienten auch über ihre endokrine Toxizität gefährden. Im Einzelnen sei hierzu auf Kapitel 2.2. der Leitlinie verwiesen.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E69 (neu 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patient*innen im reproduktiven Alter mit einem malignen Melanom der Haut und Kinderwunsch sollen vor Einleitung einer systemischen Therapie bezüglich der Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen beraten werden.	
Literatur: [387, 388]	

6.3 Hämatologische Erkrankungen

M. Balcerek, A. Germeyer, A. Jarisch, L. Lotz

6.3.1 Lymphome

Hodgkin-Lymphome

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter mit einer Peak Inzidenz zwischen dem 20 - 29. Lebensjahr (LJ) [389]. Aufgrund der insgesamt hohen 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 90 % ist die Berücksichtigung der langfristigen Auswirkungen der Therapie für die nachfolgende Lebensqualität von besonderer Relevanz [389-391].

Die Behandlung des HL erfolgt stadienadaptiert. In der Primärtherapie in Deutschland eingesetzte Chemotherapie-Regime sind: ABVD (Dacorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazine), BEACOPP eskaliert (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison) und BrECADD (Brentuximab-Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazine, Dexamethason).

Die Gonadotoxizität der Chemotherapie-Regimen in der HL- Behandlung besteht in einer Reduktion des ovariellen Follikelpools und der Hemmung der follikulären Reifung. Die Ergebnisse eines aktuellen Reviews zeigten nach einer HL-Behandlung im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko für eine prämatrile Ovarialinsuffizienz (POI) (Median 9% (6-34%), 1516 Patientinnen, 7 Studien). Vor allem Alkylantien, wie Procarbazine und Cyclophosphamid, verringern den follikulären Pool und schädigen zusätzlich die umliegenden Granulosazellen [389]. 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 [389].

Beim ABVD-Schema beträgt das Risiko einer primären Ovarialinsuffizienz (POI) unter 10 % [389,392]. Die Nachbeobachtung von 1323 HL- Patient*innen aus den HD13-15- Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) 2013, zeigte keine Infertilitätsprobleme bei Überlebenden nach alleiniger Therapie mit ABVD. 90 % der Überlebenden eines „early-stage“ HL, die eine Therapie mit ABVD +/- 2 Zyklen BEACOPP erhielten, zeigten reguläre Menstruationen nach stattgehabter Therapie [390].

Für das BEACOPP-eskaliert-Regime ist das Risiko einer permanenten Amenorrhoe von der Zyklenzahl und dem Alter der Frau zum Zeitpunkt der Behandlung abhängig. Nach 6-8 Zyklen BEACOPP-eskaliert liegt das Amenorrhoe-Risiko 4 Jahre nach der Chemotherapie bei einem Alter von 25 Jahren zum Zeitpunkt der Therapie bei 25%, bei einem Alter von 30 Jahren bei 50% und bei einem Alter von 35 Jahren bei > 75% [389,390,393]. Dennoch konnten Schwangerschaften auch nach der Therapie mit 6 Zyklen BEACOPP esakaliert beobachtet werden [390,394,395]. Nach maximal 2 Zyklen

BEACOPP-eskaliert lag das Amenorrhoe-Risiko in der GHSG-HD14-Studie dagegen unter 20% [390]. In einer Teilkohorte von jungen HL-Patientinnen, die im Rahmen der prospektiven AHL2011-Studie behandelt wurden, war das Risiko für eine POI nach maximal 2 Zyklen BEACOPP-eskaliert ebenfalls geringer als nach 4 Zyklen BEACOPP-eskaliert, jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Schwangerschaftsrate festgestellt werden [396]. Die AMH-Werte lagen in der Auswertung der GHSG-Daten nach einer Therapie mit 6 - 8 Zyklen BEACOPP-eskaliert in der Regel unter der Nachweisgrenze [390]. Eine prospektive Kohorten-Studie zum AMH-Verlauf bei 122 Jugendlichen und jungen Erwachsenen Lymphom-Patientinnen im Alter zwischen 15 – 35 Jahren bestätigen diese Ergebnisse: Nach der Behandlung mit alkylierenden Regimen kam es zu einer starken und anhaltenden Erschöpfung der Follikelreserve, die Ovarialtoxizität bei nicht-alkylierenden Behandlungen war jedoch äußerst gering [397].

Für das BrECADD-Regime zeigte sich in der GHSG-HD21-Studie eine im Vergleich zu BEACOPP-eskaliert signifikant geringere Beeinträchtigung der gonadalen Funktion [45]. Nach 4-6 Zyklen BrECADD kam es bei 94% der Patientinnen 3 Jahre nach Therapieende zu einer Normalisierung der FSH-Werte im Vergleich zu nur 75% nach 4-6 Zyklen BEACOPP-eskaliert. Bei älteren Patientinnen (≥ 30 -40 Jahre) normalisierten sich die FSH-Werte bei 89% der Patientinnen nach BrECADD im Vergleich zu 45% nach BEACOPP-eskaliert. Bei jüngeren Patientinnen (< 30 Jahre) normalisierten sich die FSH-Werte bei 99% der Patientinnen nach BrECADD im Vergleich zu 86% nach BEACOPP-eskaliert.

Für Immun-checkpoint-Inhibitoren (ICI) ist bei männlichen Patienten das Auftreten eines primären Hypogonadismus beschrieben, für weibliche Patientinnen gibt es dazu keine Daten. Eine bekannte Nebenwirkung der ICI stellt die Hypophysitis bzw. der Panhypopituitarismus dar, die Auswirkungen des Immuntherapie-induzierten Hypopituitarismus auf die Fertilität sind jedoch unklar. Basierend auf präklinischen Daten sollten Konzeption und Schwangerschaft unter ICI vermieden werden [376].

Nach einer Chemotherapie ist das Risiko für eine verfrühte Menopause (< 40 Lj.) bei Patientinnen nach HL-Erkrankung deutlich erhöht (bis zu 97 %) [389,392,393]. Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten sind Alter, Art der Chemotherapie und Anzahl der stattgefundenen Therapien [391,394]. 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 [393].

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 [398]. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung und der benötigten Strahlendosis zur Verursachung einer POI. Bei einer Bestrahlung des kleinen Beckens ist auch eine uterine Schädigung zu beachten, hierbei weisen Kleinkinder mit noch unterentwickeltem Uterus die höchsten Schäden am uterinen Gewebe auf (geringere Elastizität) [393].

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 weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von insgesamt 69 % und bei Frauen unter 20 Jahre von 84 % auf [399].

Der Überbegriff NHL umfasst eine Vielzahl verschiedener Entitäten. Die Behandlungsmodalitäten beinhalten verschiedene Chemotherapie/Immuntherapie-Regime, einschließlich der lokalen Bestrahlung, Chemotherapie-Regime, Immuntherapie Strahlentherapie und sowie Zell-basierte Therapieverfahren wie die CAR-T-Zell-Therapie und die allogene Stammzelltransplantation (SZT). Viele Chemotherapieregime enthalten u. a. eine Therapie mit Alkylantien.

Ein häufig eingesetztes Regime ist CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon). Das Risiko für ein POI bei diesem Behandlungsregime ist für Frauen <35 LJ gering [400,401], beträgt bei Frauen >35 LJ jedoch etwa 40-60% [402]. Nach einer Therapie mit Hyper-CVAD (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason, Cytarabin, Methotrexat) ist eine POI-Rate von ca. 14 % beschrieben [400,403].

Für das DA-EPOCH-Regime (Dose-adjusted Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin) lassen die vorliegenden Daten auf eine zu CHOP vergleichbare niedrige Gonadotoxizität schließen [404]. Eine Wiederaufnahme der Monatsblutung nach Abschluss der Therapie wird bei 100% der Patientinnen zwischen 21 und 24 Jahren, bei 78% der Patientinnen zwischen 26 und 35 Jahren und bei keiner Patientin über 39 Jahren, jeweils zum Zeitpunkt der Behandlung, beschrieben. Die AMH-Spiegel der 28 untersuchten Patientinnen erreichten nach der Therapie die vortherapeutischen Werte nicht, was auch für DA-EPOCH auf eine Beeinträchtigung der ovariellen Reserve hindeutet.

Für die monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab und Obinutuzumab ist von einer geringen Gonadotoxizität auszugehen [43]. Das Risiko für eine Gonadotoxizität von neueren Medikamenten in der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen wie den Antikörper-Drug-Konjugaten Polatuzumab-Vedotin und Loncastuximab-Tesirin, den bispezifischen Antikörpern Mosunetuzumab und Epcoritamab, den BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib, dem BCL2-Inhibitor Venetoclax sowie der CAR-T-Zell-Therapie ist noch unbekannt [405].

Frauen mit aggressiven Lymphom-Subtypen zeigten in den ersten drei Jahren nach der Diagnose eine niedrigere Geburtenrate (HRfemale: 0,43, 95% CI: 0,31-0,59, HRmale: 0,61, 95% CI: 0,47-0,78) als die bevölkerungsbezogene Vergleichsgruppe [406]. Bei indolenten Lymphomen unterschieden sich die Geburtenraten im selben Zeitraum nicht signifikant von denen der Vergleichsgruppe. Mehr als drei Jahre nach Diagnose erreichte die Geburtenrate bei allen NHL-Subtypen das Niveau der Vergleichsgruppe, wobei sich jedoch in der Gruppe der Frauen, die ehemals an einem aggressiven NHL erkrankt waren, die kumulative Geburten-Inzidenz über die gesamten 10-jährigen Nachbeobachtungszeit rückläufig zeigte.

Konsensbasiertes Statement 6.S39 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Risiko für eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz hängt bei Lymphomen von dem verwendeten Chemotherapieprotokoll und Patientinnenalter ab.

Literatur: [45, 389-393, 403-406]

Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Im Rahmen der Entscheidungsfindung von fertilitätserhaltenden Maßnahmen müssen verschiedene Faktoren, wie Stadium, Begleiterkrankungen, Operationsrisiken, Zeit bis zum Beginn der onkologischen Therapie, interdisziplinärer diskutiert werden.

Eine Kryokonservierung von unfertilisierten und/oder fertilisierten Eizellen sollte empfohlen werden, wenn der Beginn der onkologischen Behandlung verzögert werden kann.

Jedoch ist bei den meisten Lymphom-Patientinnen eine sofortige Behandlung erforderlich, sodass die Kryokonservierung von Ovarialgewebe in Betracht gezogen werden kann. Die Kryokonservierung und Transplantation von Ovarialgewebe wurde bei Lymphom-Patientinnen mittlerweile mehrfach durchgeführt, und es kam in keinem der veröffentlichten Fälle zu einem Rezidiv [407-416]. Insgesamt wird das Risiko bei HL als gering eingestuft [417]. Dennoch konnte in einem Fallbericht im kryokonserviertem Ovarialgewebe von einem Stufe III HL maligne Zellen gefunden werden [418]. Beim NHL ist das Risiko als moderat einzustufen. Beim Burkitt-Lymphom im Erwachsenenalter wird das Risiko als hoch (>10%) angegeben (siehe Kapitel Kryokonservierung von Ovarialgewebe). In Autopsien bei Lymphom-Patientinnen konnten in 1 - 5% Metastasen in den Ovarien festgestellt werden [399,419]. 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 einzige vertretbare Maßnahme zum Fertilitätserhalt bei präpubertären Mädchen und sollte nur bei entsprechendem Risiko in dieser Altersgruppe erwogen werden.

Bezüglich der Datenlage zum Benefit der Fertilitätsprotektion durch GnRH-Agonisten verweisen wir auf 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 [393].

Sollte eine Bestrahlung des kleinen Beckens erfolgen, so kann ab 4 Gy Ovarbestrahlung eine Schädigung der Eizellreserve erwartet werden. Eine Verlagerung der Ovarien aus dem Bestrahlungsgebiet kann einen gewissen Schutz der Ovarien bieten, verhindert jedoch nicht eine uterine Schädigung.

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.E70 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe soll mit Lymphom-Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter zur Fertilitätsprotektion besprochen werden. Bei Non-Hodgkin-Lymphomen soll das Risiko des Transfers maligner Zellen und der experimentelle Charakter diskutiert werden. Das Risiko für Ovarialmetastasen ist abhängig von der Lymphom-Art.	
Literatur: [407-419]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E71 (neu 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei größeren mediastinalen Tumormassen soll eine interdisziplinäre Falldiskussion für das Anästhesierisiko berücksichtigt werden	
Literatur: [407-419]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E72 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Die Kryokonservierung von Oozyten soll Lymphom-Patientinnen nach Eintritt der Pubertät angeboten werden, wenn zwei Wochen vor Beginn der onkologischen Therapie zur Verfügung stehen.	
Literatur: [407-419]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E73 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit Lymphomen kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen. Hierdurch kann eine thrombozytopenischen Menorrhagie vermieden werden. Sie sollte nicht alleinige Maßnahme zur Fertilitätsprotektion sein und in Kombination mit anderen Verfahren angewandt werden.

Literatur: [393]

6.3.2 Leukämien

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 % [399].

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 [399,400]. Moderne Behandlungsprotokolle für ALL verwenden meist niedrigere Dosen von gonadotoxischen Zytostatika, insbesondere Cyclophosphamid, und verursachen daher selten eine Sterilität [399,420]. Eine Studie mit 56 Überlebenden einer ALL-Erkrankung in der Kindheit, die zwischen 1984 und 2015 mit einer Alkylantien-basierten Polychemotherapie behandelt wurden und über 20 Jahre nachbeobachtet wurden, zeigten keinen Fall einer POI. Die Schwangerschaftsrate lag bei 57% und die Lebendgeburtenrate bei 50%. In 3,6% der Fälle war eine ART-Behandlung notwendig [421]. 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 [422].

Inzwischen haben neue Substanzen wie Rituximab und Blinatumomab Eingang in die Primärtherapie der ALL gefunden. Rituximab scheint die gonadale Funktion nicht zu beeinträchtigen [43]. Auch nach Blinatumomab ist in einer Fallserie an 2 Patientinnen eine erfolgreiche ovariale Stimulation und Eizellgewinnung beschrieben [44], eine systematische Erfassung der Fertilität nach Blinatumomab-Behandlung existiert bislang nicht.

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

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei ALL birgt bei einer späteren Transplantation des Gewebes ein hohes Risiko, leukämische Zellen wiedereinzuführen 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 [423-425]. Die Patientinnen müssen daher umfassend aufgeklärt werden, dass eine Transplantation von Ovarialgewebe 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 isoliertem Follikel oder die Xenotransplantation von Ovarialgewebe verwendet werden kann.

Ovarialgewebe von ALL-Patientinnen, welches zum Zeitpunkt der kompletten Remission entnommen wurde, zeigte in Xenotransplantations-Studien eine Kontamination mit leukämischen Zellen, die nach Transplantation zu keiner Erkrankung in den Versuchstieren führte [424]. Aktuell gibt es 18 Fallberichte und 9 Lebendgeburten nach Transplantation von Ovarialgewebe das zum Zeitpunkt der kompletten Remission vor einer Stammzelltransplantation bei ALL-Patientinnen entnommen wurde. Dieses Gewebe zeigte negative histologische, immunhistochemische, und molekulare Marker einer möglichen Leukämie-Infiltration. In keinem der Fälle kam es bislang zu einem Rezidiv [261]. Dennoch kann auf der Grundlage der bisherigen Datenlage eine Empfehlung zur Transplantation von Ovarialgewebe nicht gegeben werden.

Bei postpubertären Mädchen oder Frauen kann die Kryokonservierung von unfertilisierten oder fertilisierten Oozyten erwogen werden, wenn zwei Wochen vor Beginn der onkologischen Therapie zur Verfügung stehen. GnRH-Agonisten können zur Vermeidung einer thrombozytopenischen Menorrhagie erwogen werden.

Konsensbasiertes Statement 6.S40 (geprüft 2025)

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 geringeres Risiko haben Patientinnen mit einem konventionellen Protokoll.

Literatur: [43, 399, 400, 420, 421]

Konsensbasiertes Statement 6.S41 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [422]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E74 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Rezidiv-Risiko nach Transplantation von Ovarialgewebe von ALL-Patientinnen ist als hoch einzustufen, sodass eine Transplantation nicht empfohlen werden kann. Als Fertilitätsreserve kann das Ovarialgewebe bei hohem Risiko für eine Infertilität nach entsprechender Aufklärung über die Risiken und den experimentellen Charakter kryokonserviert werden.

Literatur: [423-425]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E75 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein Aufschub der onkologischen Behandlung für mindestens 2 Wochen ist bei Patientinnen mit einer ALL nicht vertretbar. Entsprechend ist eine Oozyten-Kryokonservierung vor Therapiebeginn bei diesen Patientinnen nicht möglich. Gegebenenfalls kann das reproduktive Zeitfenster nach onkologischer Therapie für eine Kryokonservierung von Eizellen bei Patientinnen ab der Pubertät genutzt werden.

Literatur: -

Konsensbasierte Empfehlung 6.E76 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit ALL kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen. Hierdurch kann eine thrombozytopenische Menorrhagie vermieden werden. Sie sollte nicht alleinige Maßnahme zur Fertilitätsprotektion sein und in Kombination mit anderen Verfahren angewandt werden.

Literatur: -

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 [399]. Die AML hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von 24 % bei Erwachsenen und 60 % bei Kindern unter 15 Jahren [399].

Das Risiko für eine Sterilität wurde bei der AML bislang als gering eingestuft, da traditionell eingesetzte Chemotherapie-Regime nur geringe Dosen oder gar keine Alkylanzien enthalten [399,400,426,427].

Inzwischen haben neue Substanzen wie die Tyrosinkinaseinhibitoren Midostaurin, Quizartinib und Gilteritinib, der IDH1-Inhibitor Ivosidenib, das Immunkonjugat Gemtuzumab-Ozogamicin und der BCL2-Inhibitor Venetoclax Eingang in die Therapie der AML gefunden. Es existieren keine Studien zum Einfluss dieser Substanzen auf die Fertilität beim Menschen, tierexperimentelle Daten deuten jedoch auf eine Beeinträchtigung der Fertilität (und auf eine embryonale Toxizität) unter Therapie hin. Inwieweit dieser Effekt reversibel ist, ist nicht bekannt.

Die moderne Therapie der akuten Promyelozytenleukämie (APL) basiert im Wesentlichen auf dem Einsatz von Arsentrioxid (ATO) und All-trans-Retinsäure (ATRA). In einer retrospektiven Analyse von 60 APL-Patienten, die im Mittel mit einer kumulativen ATO-Dosis von 996 mg behandelt wurden, konnten 4/4 Patientinnen mit Kinderwunsch nach der Therapie diesen ohne Nutzung assistierter Reproduktionstechniken realisieren [428].

Bei der Notwendigkeit einer SZT besteht jedoch ein hohes Risiko für eine Sterilität [400].

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 (geprüft 2025)

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 geringeres Risiko haben Patientinnen mit einem konventionellen Chemotherapie-Protokoll.

Literatur: [399, 400, 426-428]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E77 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Rezidiv-Risiko nach Transplantation von Ovarialgewebe von AML-Patientinnen ist als hoch einzustufen, sodass eine Transplantation nicht empfohlen werden kann. Als Fertilitätsreserve kann das Ovarialgewebe bei hohem Risiko für eine Infertilität nach entsprechender Aufklärung über die Risiken und den experimentellen Charakter kryokonserviert werden.

Literatur: [423-425]

Konsensbasierte Empfehlung 6.E78 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein Aufschub der onkologischen Behandlung für mindestens 2 Wochen ist bei Patientinnen mit einer AML nicht vertretbar. Entsprechend ist eine Oozyten-Kryokonservierung vor Therapiebeginn bei diesen Patientinnen nicht möglich. Gegebenenfalls kann das reproduktive Zeitfenster nach onkologischer Therapie für eine Kryokonservierung von Eizellen bei Patientinnen ab der Pubertät genutzt werden.

Literatur: -

Konsensbasierte Empfehlung 6.E79 (modifiziert 2025)**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Die Gabe eines GnRH-Agonisten bei Patientinnen mit ALL kann während einer gonadotoxischen Therapie erfolgen. Hierdurch kann eine thrombozytopenischen Menorrhagie vermieden werden. Sie sollte nicht alleinige Maßnahme zur Fertilitätsprotektion sein und in Kombination mit anderen Verfahren angewandt werden.

Literatur: -

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 [393]. 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 und des STAMP-Inhibitors Asciminib auf die Fertilität gibt es keine ausreichenden Daten, wenngleich in Einzelfällen erfolgreiche Schwangerschaften nach der Verwendung dieser Medikamente berichtet wurden [429,430]. 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 in Einzelfällen bei einer stabilen molekularen Remission nach Rücksprache und engmaschigen Kontrollen durch den behandelnden Onkologen möglich [431].

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 verbundenen Risiken sind vergleichbar mit denen bei akuten Leukämien.

Konsensbasiertes Statement 6.S43 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) haben ein unklares Risiko einer Ovarialinsuffizienz und weisen ein teratogenes Potential auf.	
Literatur: [393, 429, 430]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E80 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Das Risiko für ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung nach Transplantation von Ovarialgewebe bei CML ist als hoch einzustufen, so dass eine solche nicht empfohlen wird. Im Beratungsgespräch soll der experimentelle Charakter hinsichtlich der Verwendung des Gewebes adressiert werden.	
Literatur: [423-425]	

6.3.3 Stammzelltransplantation

Nach einer SZT ist die Rate an POI besonders hoch und beträgt, abhängig von dem verwendeten Konditionierungs-Regime und dem Patientinnenalter, ca. 65 – 100 % [432]. Die Exposition gegenüber hochdosiertem Cyclophosphamid (CY), Busulfan (BU) oder Ganzkörperbestrahlung (TBI) ist mit einem besonders hohen Risiko für ein POI verbunden [405].

Die TBI hat bei der SZT den stärksten gonadotoxischen Effekt [393]. Die meisten Studien unterscheiden in der Beurteilung hinsichtlich des gonadotoxischen 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 [393].

Die Schwangerschaftsraten nach SZT sind niedrig und variieren je nach Studie zwischen 0,6 und 11 % [432]. Am häufigsten wurden Schwangerschaften bei Patientinnen 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 [403,433]. Eine höhere Rate an Frühgeburten, Sectiones und einem niedrigen Geburtsgewicht [433,434] 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 keiner der Verfahren eine spätere Schwangerschaft garantieren kann, sollte, wenn möglich, die Kombination der Verfahren erwogen werden. Nach einer SZT tritt eine Infertilität bereits nach einem Median von 2,6 Jahren auf [435], wenn eine Fertilitätsprotektion bis dato noch nicht durchgeführt wurde, sollte nach Therapieende daher eine Fertilitätsprotektion erneut erwogen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E81 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen, die eine Stammzelltransplantation erhalten, haben ein besonders hohes Risiko für eine Infertilität. Diese kann bereits unmittelbar nach Therapie auftreten oder das reproduktive Zeitfenster verkürzen.	
Literatur: [393, 405, 432]	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E82 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen nach Eintritt der Pubertät sollen vor einer Konditionierung zur Stammzelltransplantation über eine Oozyten-Kryokonservierung aufgeklärt werden, wenn mindestens zwei Wochen vor Beginn der onkologischen Therapie zur Verfügung stehen.	
Literatur: -	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E83 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann Patientinnen zur Fertilitätsprotektion vor einer Stammzelltransplantation angeboten werden. Das Rezidiv-Risiko nach Transplantation von Ovarialgewebe von Leukämie-Patientinnen ist als hoch einzustufen, sodass eine Transplantation nicht empfohlen werden kann. Als Fertilitätsreserve kann das Ovarialgewebe bei hohem Risiko für eine Infertilität nach entsprechender Aufklärung über die Risiken und den experimentellen Charakter kryokonserviert werden.

Literatur: [423-425]

7 Empfehlungen zu ausgewählten Tumorentitäten bei Männern

S. Kliesch, F.M. Köhn, A. Sahi, A. Soave, T. Weberschock

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 [81,436-439]. 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 Malignomerkrankungen [81,440]. Eine Azoospermie wird bei 15% der Hodentumoren bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentiert [280,295]. Schwere Einschränkungen der Samenqualität sind bei bilateralen Erkrankungsformen regelhaft zu beobachten [295,441,442]. Eine Einschränkung der Samenqualität, die bereits vor Beginn einer Therapie des Keimzelltumors besteht, führt regelhaft in fast allen Fällen zu einer dauerhaften Infertilität [443].

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 [314].

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 [280,295][443]. Ungefähr die Hälfte der Patienten wird dieses Angebot auch annehmen [283]. Hodentumorpatienten stellen mit >60% das größte Kollektiv für die Kryokonservierung von Spermien bei Tumorpatienten dar [304]. Idealerweise erfolgt die Kryokonservierung von Spermien nicht nur vor Beginn der systemischen Therapie, sondern bereits vor der primären operativen Therapie des Hodens (Ablatio testis, selten auch organerhaltende Hodentumorenukleation) [443]. Bei negativen β hCG-Werten ist die Ejakulatqualität vor der Ablatio testis besser als zu einem späteren Zeitpunkt [444].

Konsensbasiertes Statement 7.S44 (neu 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Keimzelltumor an sich und die Therapie des Keimzelltumors schädigen je nach Therapieregime und Ausgangssituation die Fertilität des Patienten in unterschiedlichem Ausmaß.	
Literatur: [81, 436-439, 441-443]	

Konsensbasierte Empfehlung 7.E84 (geprüft 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Kryokonservierung von Spermien soll allen Hodentumorpatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Verdacht auf einen Keimzelltumor vor Beginn therapeutischer Maßnahmen angeboten werden.	
Literatur: [280, 295, 443]	

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 [445].

Konsensbasierte Empfehlung 7.E85 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [443, 444]

Jeder 6. Patient hat eine bereits vorbestehende Azoospermie oder eine (meist tumorbedingte, aber auch stressbedingte) Anejakulation (Aspermie). Leydigzelltumoren, ein Sertoli-Cell-Only Syndrom oder ein Maturationsarrest der Spermatogenese im histologischen Befund sowie die Vorgeschichte eines Maledzensus testis, ein fortgeschrittenes Tumorstadium oder bilaterale Hodentumore sind assoziierte Faktoren für eine Azoospermie [446].

Bei diesen Patienten sollte die operative Gewinnung von testikulären Spermien (TESE, testikuläre Spermienextraktion) 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 [295,447,448]. 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 [295]. 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 [441,442].

Konsensbasiertes Statement 7.S45 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Jeder 6. Hodentumorpatient ist bereits bei Diagnosestellung azoosperm.

Literatur: [446]

Konsensbasierte Empfehlung 7.E86 (geprüft 2025)

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.

Literatur: [295, 447, 448]

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 [449]. 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 [450]. 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 Cisplatin-Dosis von < 850 mg ist eine Erholung der Spermatogenese auf Werte von > 1 Mill/ml nach 5 bis 8 Jahren möglich [451]. Patienten, die mit Carboplatin behandelt werden, haben eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit für eine Erholung der Spermatogenese, aber auch hier werden posttherapeutische Azoospermien beschrieben [451]. 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 [452]. 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 [445,453,454].

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 antegradien Ejakulation [455,456]. Allerdings ist diese Operationstechnik zunehmend seltener geworden, da die primäre RLA durch die Therapiedeescalation der letzten Jahre im klinischen Stadium I beim Nichtseminom deutlich in den Hintergrund getreten ist gegenüber der Surveillance oder der adjuvanten Chemotherapie [457]. 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 [458,459]; 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 oder dem alpha-Sympathomimetikum Midodrin unternommen werden, um eine passagere Antegradiisierung zu erreichen [300,460].

Konsensbasiertes Statement 7.S46 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine retroperitoneale Lymphadenektomie kann durch den Verlust der antegradien Ejakulation die Fertilität dauerhaft beeinträchtigen.

Literatur: [455- 459]

Konsensbasierte Empfehlung 7.E87 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle einer fehlenden Fertilitätsreserve soll vor weiterer gonadotoxischer oder operativ fertilitätsschädigender Therapie (retroperitonealen Lymphadenektomie/Residualtumorresektion) die Kryokonservierung von Spermien angeboten werden.

Literatur: [443, 444]

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 [283,461-467]. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei Kindern von Hodentumorpatienten besteht nicht [468]. 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.

In Bezug auf Langzeiteffekte der Chemo- und Strahlentherapie bei Hodentumorpatienten zeigte sich für die Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (BEP), dass die Aneuploidieraten in Spermien nach Therapieende nach 24 Monaten auf das prätherapeutische Niveau zurückgehen. Nach einer Radiotherapie ist eine länger bestehende Erhöhung der Aneuploidierate gezeigt worden [469]. Es gibt keine klinischen Studien, die ein erhöhtes Risiko für Malformationen bei den geborenen Kindern auf Grundlage dieser durch in-vitro Experimente gewonnenen Daten zeigen. Die klinisch relevante Frage nach potentiellen genetischen Risiken wird durch nationale Registerstudien, insbesondere auch bei Hodentumorpatienten beantwortet, die keine Evidenz für ein erhöhtes genetisches Risiko für kongenitale Malformationen bei Kindern von Vätern zeigen, die eine Hodentumortherapie durchgemacht haben [470].

7.2 Solide Tumore

Solide Tumorerkrankungen sind für rund 15-20% der Kryokonservierungen zur Fertilitätsprotektion bei Tumorerkrankungen verantwortlich, da sie meist im fortgeschrittenen Lebensalter manifest werden [471,472]. 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 [471,472]. Die Daten über die Nutzung der vorhandenen Depots zeigen, dass rund 10% der Betroffenen ihr Kryodepot später auch tatsächlich nutzen können oder müssen [472].

Blasen-, Prostata- und Peniskarzinome sind Erkrankungen des fortgeschrittenen Alters, in dem bei vielen Patienten der drohende Verlust der Fertilität nicht mehr im Vordergrund steht [473]. 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 [474]. Etwas geringer ausgeprägt sind die Einschränkungen der Spermatogenese nach Brachytherapie [475]. 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 Spermienengewinnung (TESE), sofern keine Schädigung der Spermatogenese vorbestehend ist oder durch eine vorausgegangene oder nachfolgende gonadotoxische systemische, hormonablativen 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 [476]. 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 [477].

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 [478].

Die verfügbare Literatur legt nahe, dass die adäquate Beratung im interdisziplinären Setting bei Männern mit soliden Tumoren im reproduktiven Alter oder mit Wunsch nach Kindern auch jenseits des 50. Lebensjahres die Voraussetzung ist, um sowohl die onkologisch besten Ergebnisse als auch die bestmögliche Fertilitätsprotektion zu erzielen [479].

Konsensbasiertes Statement 7.S47 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [478, 479]

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 [480,481]. Die prätherapeutische Kryokonservierung von Spermien sollte hier zur Aufklärung vor Therapiebeginn gehören, insbesondere da es sich häufig um Jugendliche und junge Patienten handelt. Im Patientenkollektiv von Kryobanken stellen diese Patienten einen Anteil von bis zu 10% der Patienten [295].

Konsensbasierte Empfehlung 7.E88 (geprüft)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [295, 480, 481]

Konsensbasiertes Statement 7.S48 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: -

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. Eine aktuelle Untersuchung zur Aufklärung über und zum Angebot fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei 147 Rektumkarzinompatienten zeigte, dass von 96 befragten männlichen Patienten lediglich 41% über die Beeinträchtigung der Fertilität durch ihre Erkrankung/Therapie aufgeklärt wurden. 20% der Befragten haben eine Kryokonservierung von Spermien durchführen lassen. Die Patienten waren bei Befragung im Mittel 36±7 Jahre alt, die Erkrankung lag 6-36 Monate zurück [482].

Konsensbasierte Empfehlung 7.E89 (geprüft 2025)	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patienten mit Anal- und Rektumkarzinomen sollen über das hohe Risiko der posttherapeutischen Infertilität aufgeklärt werden.	
Literatur: [482]	

7.3 Hämatologische Neoplasien

Bezüglich der Risiken und Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion wird auch auf folgende AWMF-Leitlinien verwiesen:

- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Langversion 1.0 – Oktober 2022. AWMF-Registernummer: 018/038OL
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom. Version 1.0 – Juni 2020. AWMF-Registernummer: 018/033OL
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Version 3.2 - Oktober 2022. AWMF-Registernummer: 018/029OL

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 [295].

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 [483-485].

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 Knochenmarktransplantation 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 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 Akuität der Erkrankung 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 [484].

Neue Daten zeigen zudem, dass nicht nur Spermienzahl, Beweglichkeit und Morphologie nach Beendigung einer onkologischen Therapie von Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen langfristig beeinträchtigt sein können, sondern auch die Erholung einer eingeschränkten DNA-Fragmentation bis zu drei Jahren in Anspruch nimmt [486].

Tabelle 25 fasst publizierte Daten zum Infertilitätsrisiko bei Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen zusammen.

Bei einer Vielzahl von Therapieregimen mit neuen Substanzkombinationen fehlen kontrollierte Studien zum Einfluss der Therapie auf die Spermatogenese, z.B. für ABVD-A (ABVD mit Brentuximab Vedotin, AVD (Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazine), BRECAPP (Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Procarbazine, Prednison), PVAG (nur bei älteren Patienten; Prednison, Vinblastin,

Doxorubicin, Gemcitabine), Rituximab, Ofatumumab, DHAP (Dexamethason, Hochdosis Cytosin-Arabinosid [Ara-C], Cisplatin), GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin), GVD (Gemcitabin, Vinorelbine, liposomales Doxorubicin), ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), R-ACVBP (Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vindesin, Bleomycin, Prednison), R-CHP-Polatuzumab (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednison, Polatuzumab Vedotin), Obinutuzumab, Idelalisib, Lenadomid. Unter Berücksichtigung der bekannten Effekte ähnlicher Substanzkombinationen oder der jeweiligen Einzelsubstanzen ist aber zum Teil von Einschränkungen der Spermatogenese auszugehen.

Für Fludarabin sind Störungen der Spermatogenese in einer Kasuistik bei einem Mann mit chronisch-lymphatischer Leukämie beschrieben worden [487].

Tabelle 25: Effekte verschiedener Zytostatika bei hämatologischen Neoplasien auf die männliche Fertilität (modifiziert nach [488])

Therapie	Effekte	Literatur
Hodgkin-Lymphome		
ABVD	Temporäre Azoospermie mit normaler Spermienzahl nach 18 Monaten	Howell SJ et al. 2005 [489]
	90% Normozoospermie nach 1 Jahr	Tal R et al. 2000 [490]
	100% Regeneration der Spermatogenese auf die Ausgangsbefunde vor Beginn der Therapie nach 24 Monaten	Paoli D et al. 2016 [491]
BEACOPP (6-8 Zyklen)	Azoospermie >90%	Sieniawski M et al. 2008 [492] Amin MSA et al. 2021 [493]
	Oligozoospermie (FSH und Inhibin-Spiegel) > 80%	Behringer K et al. 2013 [494]
BEACOPP eskaliert (8 Zyklen)	Azoospermie 87%	Sieniawski M et al. 2008 [492]

BEACOPP eskaliert (2 Zyklen), gefolgt von BEACOPP deeskaliert	Azoospermie 33% nach 24-35 Monaten	Demeestere I et al. 2021 [396]
BEAM	Azoospermie 100% 2-3 Monate nach Knochenmarktransplantation	Chatterjee R et al. 1994 [495]
BrECADD	Überlegene Erholung der gonadalen Funktion (keine Angaben zur Ejakulatqualität; Marker für die gonadale Funktion: FSH-Wert im Serum und gezeugte Kinder) gegenüber BEACOPP eskaliert, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für gonadale Dysfunktion (Alter >35); Erholung vergleichbar mit ABVD	Ferdinandus J et al. 2024 [45]
*ChIVPP/EVA hybrid	Azoospermie >90%	Howell SJ et al. 2005 [489]
COPP (4–9 Zyklen)	Azoospermie >90%	Howell SJ et al. 2005 [489]
COPP/ABVD (4 Zyklen)	Azoospermie 91%	Sieniawski M et al. 2008 [419]
COPP/ABVD (2 Zyklen)	Azoospermie 56%	Sieniawski M et al. 2008 [419]
*MOPP (6 Zyklen)	Azoospermie >90%	Howell SJ et al. 2005 [489]
	Prolongierte Azoospermie 85%	Meistrich ML et al. 2005 [496]
	100% Azoospermie <14 Monate, 10% normales Spermogramm nach Jahrzehnten	Marmor D et al. 1995 [497]
	89% Azoospermie nach 1 Jahr	Tal R et al. 2000 [490]

*MOPP (3 Zyklen)	Erholung deutlich höher im Vergleich mit 5-6 Kursen	da Cunha MF et al 1984 [498]
*MVPP	Azoospermie >90%	Howell SJ et al. 2005 [489]
*VEBEP plus INF radiotherapy	Reversibler Schaden 50%	Viviani S et al. 1999 [499]
Non-Hodgkin-Lymphome		
CHOP	Permanente Azoospermie 30%	Howell SJ et al. 2005 [489]
CHOP oder CHOEP	Geringer Einfluss auf die Fertilität (70% Spontankonzeptionen nach Therapie)	Meissner J et al. 2014 [500]
*VAPEC-B	Normozoospermie >95%	Howell SJ et al. 2005 [489]
*VACOP-B	Normozoospermie >95%	Howell SJ et al. 2005 [489]
*MACOP-B	Normozoospermie >95%	Howell SJ et al. 2005 [489]
*VEEP	Normozoospermie >95%	Howell SJ et al. 2005 [489]

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

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 [483].

Neuere Untersuchungen aus den Niederlanden mit retrospektiven Befragungen von 1457 Männern nach onkologischen Erkrankungen geben Aufschluss darüber, wie viele Patienten sich zu einer Kryospermakonservierung entschlossen haben. 26.4% der

Männer mit Lymphomen/Leukämien ließen ihr Ejakulat kryokonservieren. Damit gehörten Männer mit Lymphomen/Leukämien sowie Hodentumoren zu der Patientengruppe mit den höchsten Einfrierraten im Vergleich zu Männern mit anderen malignen Erkrankungen (OR 2.5 bei Lymphomen/Leukämien; OR 2.8 bei Hodentumoren) [501].

Konsensbasierte Empfehlung 7.E90 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: Vergleiche Tabelle 25

Konsensbasierte Empfehlung 7.E91 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [295], Tabelle 25

Konsensbasierte Empfehlung 7.E92 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [295], Tabelle 25

8 Maligne Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

M. Balcerek, T. Diesch, A. Jarisch, F. Reschke, A. Borgmann-Staudt

8.1 Kinderwunsch und Rate von Fertilitätsstörungen

Fast alle jugendlichen Krebspatientinnen und -patienten äußern den Wunsch nach einem künftigen, eigenen Kind [502,503]. Dies entspricht auch dem Kinderwunsch von erwachsenen Langzeitüberlebenden [504]. Krebs- Patient*innen haben jedoch ein erhöhtes Risiko einer Unfruchtbarkeit bzw. eines deutlich verkürzten reproduktiven Zeitfensters nach onkologischer Therapie. Umso wichtiger ist daher die frühzeitige Aufklärung der Betroffenen, um ihnen eine selbstbestimmte Familienplanung zu ermöglichen.

Eine Fruchtbarkeitsstörung tritt bei etwa einem Drittel der Patient*innen nach onkologischer Therapie im Kindes- und Jugendalter auf [505-507]. Nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) steigt dieser Anteil auf über zwei Drittel an [435]. In einzelnen Fällen ist einige Jahre nach onkologischer Therapie eine Erholung der Gonadenfunktion möglich [27], meist ist eine eingetretene Schädigung jedoch irreversibel [508].

8.2 Risikofaktoren für Fertilitätsstörungen

Ein besonders hohes Risiko von > % für eine Fertilitätsstörung nach onkologischer Therapie haben Patient*innen, die im Rahmen einer HSZT mit hochdosierten Alkylanzien (Busulfan und Cyclophosphamid) oder einer Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) behandelt werden. Eine Unfruchtbarkeit tritt hierbei im Median nach etwa 2,5 Jahren auf, kann sich aber auch unmittelbar manifestieren. Auch eine lokale Beckenbestrahlung kann in Abhängigkeit von der Dosierung besonders gonadotoxisch sein [27,435,509-511] (Tabelle 26 und 27).

Tabelle 26: Hohes Risiko für eine Fruchtbarkeitsstörung nach onkologischer Erkrankung im Kindes- und Jugendalter

Hohes Risiko

Hochdosierte Alkylanzien

Mädchen: Busulfan $\geq 14 \text{ mg/kgKG}$ [26,32];

Jungen: Procarbazine $\geq 6 \text{ g/m}^2$ [441]

Beide: Cyclophosphamid $\geq 19 \text{ mg/kgKG}$ [LIT]

Gonadale Bestrahlung (Becken- bzw. Ganzkörper, [26,438-440])

Ovariell:

$\geq 12 \text{ Gy}$ präpubertär, $\geq 9 \text{ Gy}$ postpubertär, $\geq 6 \text{ Gy}$ ab 25 Jahren ([439])

Eine Bestrahlung unterhalb LWK 5 ist bedenklich: eine iliakale Bestrahlung ist gonadotoxisch, eine inguinale Bestrahlung ist individuell zu untersuchen (LIT)

Testikulär:

$\geq 4 \text{ Gy}$

Hodenkapsel schützend bei inguinaler/iliakaler Bestrahlung; verstärkend wenn Hoden im Bestrahlungsfeld [Lit]

Tabelle 27 Chemotherapeutika und kumulative Dosen mit mittlerem Risiko von $\frac{1}{3}$ - $\frac{2}{3}$ (30-65%) für eine Fertilitätsstörung [27,92,435,509,510,512,513]:

Mittleres Risiko

- Busulfan $> 0,4 \text{ g/ m}^2$
- Carboplatin $> 2 \text{ g/ m}^2$
- Cisplatin $> 0,5 \text{ g/ m}^2$
- Cyclophosphamid $> 10 \text{ g/ m}^2$
- Etoposid $> 5 \text{ g/m}^2$
- Ifosfamid $> 42 \text{ g/m}^2$
- Melphalan $> 0,14 - 0,24 \text{ g/m}^2$
- Procarbazine $> 6 \text{ g/m}^2$ bei Mädchen, $> 3 \text{ g/m}^2$ bei Jungen

Die in der pädiatrischen Onkologie verwendeten Therapieprotokolle sind entsprechend ihrer gonadotoxischen kumulativen Dosen in der AWMF S1 Leitlinie Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten (AWMF-Registernummer: 025/034) ebenfalls drei Risikogruppen zugeordnet und farblich dargestellt.

Neuere Therapieansätze: Aufgrund der aktuell noch unzureichenden Datenlage können noch keine Aussagen zum gonadotoxischen Risiko oder Empfehlungen über fertilitätserhaltende Maßnahmen bezüglich neuer Therapien (Checkpoint Inhibitoren, Antikörpern u. ä.) gegeben werden.

Weitere Risikofaktoren: Zusätzlich zu den o. g. Therapien kann sich das Risiko einer Fertilitätsstörung durch eine Operation im Becken- oder Hypothalamus- oder Hypophysenbereich sowie durch die Grunderkrankung Morbus Hodgkin bei Mädchen und Jungen erhöhen.

Hypogonadotroper Hypogonadismus: Eine besondere Rolle nimmt die eingeschränkte Gonadenfunktion aufgrund eines hypogonadotropen Hypogonadismus ein, welcher bei Patient*innen ab einer hypophysären Bestrahlungsdosis von ≥ 30 Gray auftreten kann [505,514]. Dieser ist auch nach längerem Bestehen mit einer Hormonersatztherapie behandelbar.

Pubertät: Bei Mädchen ist nach einer präpubertären Bestrahlung der Hypophysen-Hypothalamus-Achse eine Abweichung des Menarchealters sowohl im Sinne einer Pubertas praecox (zur Behandlung siehe [515]) als auch einer Pubertas tarda (zur Behandlung siehe [516]) beschrieben, wobei die Mehrzahl der Betroffenen ein normales Alter bei Menarche zeigt [517].

Eine Androgendefizienz wurde auch nach hochdosierten Gaben von Procarbazine und einer testikulären Bestrahlung ≥ 20 Gray beschrieben [518].

Schwangerschaft: Nach einer uterinen Bestrahlungsdosis von ≥ 14 Gray können uterine Schädigungen auftreten, welche zu Schwangerschaftskomplikationen wie Fehlgeburten, Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht führen können [504,505,519].

8.3 Aufklärung und Beratung

Eine erste auf das individuelle Risiko abgestimmte und altersgerechte Aufklärung kinderonkologischer Patient*innen sowie deren Angehöriger zum Risiko einer Fertilitätsstörung, zu diagnostischen und zu fertilitätserhaltenden Maßnahmen (inklusive deren Risiken) soll bei allen Patient*innen vor Beginn einer gonadotoxischen Therapie durch den betreuenden Facharzt (bspw. Kinderonkologen) erfolgen. Bei entsprechender Indikation und Wunsch fertilitätserhaltende Maßnahmen zu ergreifen, sollen die Betroffenen an einen in der Reproduktionsmedizin oder Andrologie und Kinder-/ Jugendendokrinologie erfahrenen Facharzt für eine zweite Aufklärung und individuelle Beratung über diese Maßnahme weitergeleitet werden. Hierbei sollten ältere Kinder in die Beratung einbezogen und spätestens ab dem Jugendalter soll eine gemeinsame Entscheidung mit den Eltern getroffen werden. Auch Alternativen einer späteren Kinderwunscherfüllung, wie etwa eine Adoption, sollen im Beratungsgespräch erwähnt werden. Bei Therapieabschluss sowie zu allen weiteren Nachsorgeterminen sollen diese Themen erneut und wiederholt mit dem heranwachsenden und erwachsenen Patienten*innen besprochen werden, um der aktuellen, individuellen Fertilitätslage und

den sich verändernden Interessen der Betroffenen gerecht zu werden. Die Beratungen sollen mithilfe von altersgerechtem Informationsmaterial (beispielsweise Flyer, Broschüren und Videos,

https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/videosbroschuerenflyer/) unterstützt werden. Das individuelle Risiko einer Fertilitätsstörung und die Entscheidung der Betroffenen bezüglich fertilitätserhaltender Maßnahmen soll im Rahmen der Beratung schriftlich festgehalten werden.

8.4 Nachkommengesundheit

In den Beratungsgesprächen sollen die Betroffenen darauf hingewiesen werden, dass es bei den Nachkommen ehemaliger Patient*innen nach Chemo- bzw. Strahlentherapie keinen Hinweis auf ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen oder nicht hereditär bedingter Krebserkrankungen, auch nicht nach einer künstlichen Befruchtung, gibt [520-523], um unnötige Sorgen zu vermeiden. Bei Verdacht auf eine hereditäre Tumorprädisposition soll eine genetische Beratung erfolgen.

8.5 Kostenübernahme

Finanzierung fertilitätserhaltender Maßnahmen

Deutschland: Seit 2021 ist in Deutschland die Entnahme, Kryokonservierung und Lagerung von Keimzellen und Keimzellgewebe (seit 2023 auch Ovarialgewebe) im Rahmen einer gonadotoxischen Behandlung für Jungen und Mädchen ab der Pubertät Kassenleistung. Aktuell ausgenommen ist die Kostenübernahme der zur Eizellstimulation verwendeten Hormone vor dem 18. Lebensjahr [524].

Schweiz: Seit 2019 ist in der Schweiz die Entnahme, Kryokonservierung und Lagerung von Keimzellen und Keimzellgewebe im Rahmen einer gonadotoxischen Behandlung für Jungen und Mädchen ab der Pubertät Kassenleistung.

Österreich: Bislang werden die Kosten bislang noch nicht gedeckt.

Bei fehlender Kostenübernahme kann eine finanzielle Unterstützung durch lokale Stiftungen, Elternvereine o. Ä. angefragt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E93 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Über die individuellen Risiken für eine Fertilitätsstörung und entsprechende Prophylaxemöglichkeiten soll vor und nach einer gonadotoxischen Therapie wiederholt aufgeklärt werden. Es soll darauf hingewiesen werden, dass kein erhöhtes Risiko für nicht hereditäre onkologische Erkrankungen oder Fehlbildungen für die Nachkommen besteht. Bei Verdacht auf eine hereditäre Tumorprädisposition soll eine genetische Beratung erfolgen.

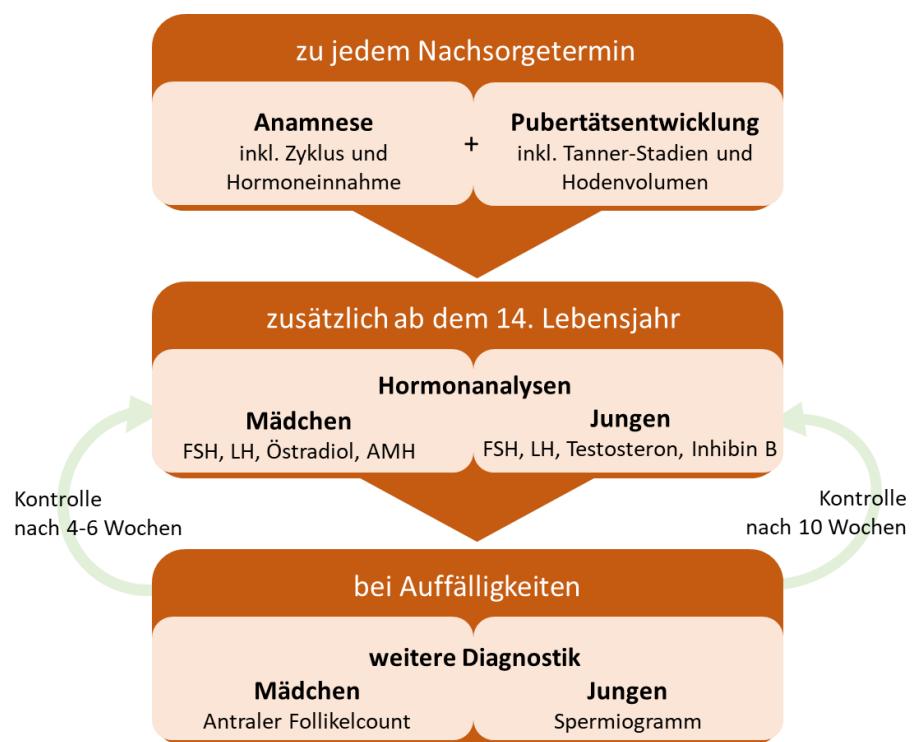
Literatur: [502-508]

8.6 Monitoring

Nach Abschluss der onkologischen Therapie und in der Langzeitnachsorge ist bei allen kinderonkologischen Patient*innen auf eine regelrechte Pubertäts- und Fertilitätsentwicklung zu achten, um frühzeitig eine erforderliche Diagnostik sowie bei Bedarf fertilitätserhaltende Maßnahmen besprechen und einleiten zu können.

Zu den Nachsorgerterminen soll neben der Anamnese und Tanner-Stadien, inklusive der Objektivierung des Hodenvolumens mit dem Orchidometer bei entsprechendem Risiko eine Hormonanalyse ab dem 14. Lebensjahr [513,525] durchgeführt werden.

Abbildung 3: Algorithmus Monitoring der Pubertäts- und Fertilitätsentwicklung nach onkologischer Therapie im Kindes- und Jugendalter



Eine auffällige Pubertätsentwicklung stellt eine ausbleibende Pubertät nach dem 13. Lebensjahr, die Stagnation des Tannerstadiums über 2 Jahre sowie eine primäre Amenorrhoe nach dem 16. Lebensjahr dar. Im Rahmen der Fertilitätsdiagnostik sollen die Ergebnisse der Hormonanalysen im Kontext, sowie in Abhängigkeit der Tannerstadien und dem Patientenalter und gemeinsam mit Reproduktionsmedizinern, Andrologen und Endokrinologen interpretiert werden. Auffälligkeiten, insbesondere die Konstellation eines erhöhten FSH und erniedrigtem AMH bei Mädchen sowie eines erhöhten FSH und erniedrigtem Inhibin B bei Jungen sollen kurzfristig kontrolliert und weiterverfolgt werden (Abbildung 3). Eine zeitnahe Vorstellung bei einem Reproduktionsmediziner und Andrologen ist anzuraten.

8.7 Pubertätsinduktion und Hormonersatztherapie

Bei hypogonadotropem Hypogonadismus sollte eine Pubertätsinduktion erfolgen. Die Gonadotropine sollten bis zur Spermarche gegeben und anschließend in eine Testosteronsubstitution überführt und erst bei Kinderwunsch erneut eingesetzt werden. Hierbei ist zu beachten, dass eine Kryokonservierung von Samenzellen vor Beginn der Testosteronsubstitution erfolgen sollte, da diese die Spermatogenese beeinträchtigt. Ist eine Pubertätsinduktion oder weitere fertilitätserhaltende Maßnahmen nicht möglich,

sollte eine Hormonersatztherapie für die jugendlichen Mädchen und Frauen bis in das Menopausenalter mit einem Östrogen/Gestagen Kombinationspräparat und bei den Jugendlichen und jungen Männern mit einem Testosteronpräparat erfolgen. Dies dient auch der Krebsprophylaxe, der Knochenstabilität, dem Muskelaufbau und der Senkung des kardiovaskulären Risikos.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E94 (neu 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein Monitoring mit Menstruationsanamnese, Tannerstadien, inklusive Hodenvolumen, Hormonanalysen sowie ggf. ergänzend durch den antralen Follikelcount/ Spermienanalyse sollte im Pubertätsalter begonnen werden und in der weiteren Nachsorge verfolgt werden. Ggf. sind fertilitätserhaltende Maßnahmen oder eine Hormonersatztherapie indiziert.	
Literatur: [513, 525]	

8.8 Besonderheiten der Fertilitätsprotektion

Neben etablierten fertilitätsprotektiven Maßnahmen vor und nach Therapie, insbesondere für postpubertäre Jungen und Mädchen, stehen auch experimentelle Maßnahmen, insbesondere bei präpubertären Kindern, zur Verfügung [525]. Da nach einer onkologischen Therapie der Erfolg von fertilitätserhaltenden Maßnahmen eingeschränkt sein kann, sollten diese, sofern es die onkologische Therapie erlaubt, vor dem Start einer solchen durchgeführt werden. Wird Keimzellgewebe zur Fertilitätsprotektion entnommen, ist die potentielle gonadale Metastasierung padiatrisch-onkologischer Erkrankungen zu beachten: Bei hämatologischen malignen Erkrankungen, wie Leukämien und Lymphomen, ist die gonadale Metastasierung bekannt hoch [526,527] und auch bei soliden Tumoren wie dem Neuroblastom, Rhabdomyo- und Ewingsarkom sind gonadale Metastasierungen beschrieben [528,529].

Folgend aufgelistet sind zu beachtende Hinweise zur Anwendung fertilitätsprotektiver Maßnahmen vor Therapie:

Konsensbasierte Empfehlung 8.E95 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Wirksamkeit einer medikamentösen Protektion (z.B. GnRH-Agonisten (siehe Kapitel 4.3) im Jugendalter ist bislang nicht erwiesen. Vor Beginn der Pubertät soll eine GnRH-Agonisten Behandlung nicht stattfinden.

Literatur: [525]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E96 (geprüft 2025)

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.

Literatur: [525]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E97 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Postpubertär kann nach Stimulationsbehandlung eine Kryokonservierung von Oozyten erfolgen. Dies soll vor Therapiebeginn stattfinden, wenn dieser um 2 Wochen verschoben werden kann. Ist dies nicht möglich, kann ggf. auch das reproduktive Zeitfenster nach Therapie genutzt werden.

Literatur: [525]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E98 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei prä- und peripubertären Mädchen ist die Kryokonservierung von Ovarialgewebe derzeit die einzige Möglichkeit des Fertilitätserhalts. Die Transplantation von präpubertärem Ovarialgewebe von Patientinnen mit malignen Erkrankungen ist abhängig vom Risiko einer Kontamination und der individuellen Erkrankungssituation.

Literatur: [525]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E99 (geprüft 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [525]

Konsensbasierte Empfehlung 8.E100 (modifiziert)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Literatur: [525]

9 Psychologische und ethische Aspekte des Fertilitätserhalts

H. Kentenich, P. Thorn, T. Wischmann, A. Dinkel

Nach 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 [530]. 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 [531]. 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.

9.1 Bedeutung der Erkrankung für die Fertilität

Fragen der späteren Fertilität haben einen bedeutenden psychologischen Einfluss bei Patient*innen. Takeuchi et al. [532] berichteten, dass 14% der Patient:innen Furcht und Schock äußerten bezüglich des Risikos der Infertilität.

Bei Patienten:innen mit Brustkrebs waren psychologische Faktoren ein bedrängendes Thema, wobei die Frauen die Furcht als dominierenden emotionalen Faktor bewerteten [533]. In einem systematischen Review bei Patient*innen zeigte sich eine geringere psychische Gesundheit im Vergleich zu anderen infertilen Patient*innen insbesondere bezüglich Depressionen, Angststörungen und Stress im Zusammenhang mit Infertilität. Auf dieser Grundlage ist verständlich, dass viele Patient*innen mit diesen Stresserfahrungen mehr Unterstützung wünschen. Der Wunsch nach psychologischer Unterstützung auf Grundlage der gynäkologischen Krebserkrankungen betrifft auch Fragen ihrer zukünftigen Sexualität und weiblichen Identität [534].

Da psychische Belastungen, Angsterkrankungen und Depressionen die Entscheidungsfindung beeinflussen können, können diese Patient:innen von einer psychologischen Beratung zusätzlich zur allgemeinen Beratung bei Fertilitätsstörung profitieren [535].

9.2 Möglicher Benefit von psychologischer Unterstützung und Beratung

Studien diesbezüglich sind relativ selten. Ein systematischer Review zur Unterstützung von Infertilität im Zusammenhang mit Krebs betonte die Bedürfnisse nach Information und Patienteninteraktion sowie Besprechung von psychologischen sowie familiären Fragen. Dies betraf auch psychologische Unterstützung fokussiert auf diese Fragen. Eine solche Unterstützung wurde als hilfreich bewertet, wenngleich keine spezifischen psychotherapeutischen Interventionen angewandt werden [536]. Ähnliche Ergebnisse

fanden sich bezüglich der emotionalen Unterstützung im Zusammenhang mit verschiedenen Zeitpunkten bezüglich der Entscheidungsfindung von fertilitätsprotektiven Maßnahmen [537].

Chiavari et al. [538] konnten zeigen, dass die Informationsbereitstellung durch Ärzte und eine Unterstützung in der Entscheidungsfindung, welche die persönlichen Aspekte in den Vordergrund stellte, diese beeinflussen konnte und zu mehr Zufriedenheit mit der getroffenen Entscheidung führten.

Allerdings gibt es keine Studie zur psychologischen Beratung in Bezug auf langfristige Effekte im Umgang mit der Krebserkrankung.

Es gab jedoch auch Hinweise auf Enttäuschungen im Zusammenhang mit getroffenen Entscheidungen bei Frauen, die eine Eizellkryokonservierung aus altersspezifischen Gründen durchgeführt hatten. Dies war oft verbunden mit nicht adäquaten Informationen bezüglich dieser Entscheidungsfindung [539].

Konsensbasierte Empfehlung 9.E101 (neu 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patient*innen mit Krebserkrankungen und deren Partnern sollen psychologische Unterstützung angeboten bekommen im Zusammenhang mit Entscheidungen zur Fertilitätsprotektion, obwohl der langfristige klinische Vorteil aus psychologischer Sicht bisher nicht untersucht wurde.	
Literatur: [536-539]	

9.3 Auswahl von Patientinnen für psychologische Unterstützung und Beratung

Es sind keine Studien vorhanden, die Subgruppen identifizieren können für einen besonderen Vorteil einer psychologischen Unterstützung [231].

O’Hea und Kollegen [540] zeigten allerdings, dass bei Vorhandensein von psychischen Problemen (z.B. frühere psychiatrische Diagnosen, Einnahme von Psychopharmaka oder auch frühere Psychotherapie) dies verbunden war mit akuter psychischer Belastung bei Krebspatient:innen. Eine frühere Diagnose von depressiven Symptomen führte zu vermehrtem Vermeidungs-Coping [541]. Ähnliches zeigten Studien zu früheren Diagnosen von Angsterkrankungen in Verbindung mit schlechteren Versicherungsbedingungen und häufigeren Sexualstörungen mit dem Resultat von vermehrtem Vermeidungsverhalten [541].

Konsensbasierte Empfehlung 9.E102 (neu 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Das onkologische Team soll bedenken, dass Patient*innen mit Krebserkrankungen ein höheres Risiko für psychische Erkrankungen haben und vermehrt psychologische Unterstützung und Beratung benötigen.	
Literatur: [540-541]	

9.4 Praktische Aspekte der Beratung

Es liegen wenige Studien darüber vor, wie häufig Patient*innen 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, bereits vorhandene Kinder bei der Diagnose und Wunsch nach mehr Information [542,543].

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 [544].

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 [545]. Der Entscheidungskonflikt zwischen möglichst schneller Einleitung der Behandlung für eine bessere Überlebenschance versus vorgeschaltete Maßnahmen der Fertilitätsprotektion im Sinne der Familienplanungssicherheit erscheint dabei zentral für die Beratung [546]. Die allgemeinen Gesichtspunkte einer patientenorientierten Gesprächsführung sollen bedacht werden [547,548].

Online angebotene Entscheidungshilfen zur Fertilitätsprotektion können die ärztliche Gesprächsführung ergänzen, aber nicht ersetzen [549,550].

Auf Grundlage einer bio-psychosozialen Anamnese sollten im **Einzelnen** behandelt und beraten werden ([68,551-554]):

- 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

Des Weiteren 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:

- 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 Trauiergefühle bezüglich Abschieds zukünftiger biologischer Elternschaft)

Geschlechtsspezifische Coping-Strategien im Umgang mit Krebserkrankung und Fertilitätsprotektion sind in der Beratung gezielt zu berücksichtigen (Applegarth 2013).

Der Partner/die Partnerin der an Krebs erkrankten Person sollte in der Beratung bei Fertilitätsprotektion proaktiv mitaddressiert werden [555].

Bei adoleszenten Patient:innen sollten Beratungsgespräche sowohl mit diesen alleine als auch zusammen mit den Eltern geführt werden [556]. Die Art der Informationsaufbereitung beeinflusst das Entscheidungsverhalten der Patientinnen [557] und Patienten [558] 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 [559], ebenso die Möglichkeit weiterer Beratungsgespräche zum Fertilitätserhalt [560]. Das Angebot einer behandlungsunabhängigen und psychologischen oder psychosozialen Beratung erscheint sinnvoll.

Schlussfolgernd sollte die individuelle psychosoziale und familiäre Situation der Patient*innen bedacht werden in der Beratungssituation, die Beratung zeitnah, klar, transparent, ergebnisoffen und möglichst präzise zu allen Aspekten der Fertilitätsprotektion erfolgen [537]. Zugleich sollen die emotionalen Bedürfnisse der Patienten angesprochen werden [561]. In der Beratung sollten weiterhin die kulturspezifischen, religiösen und ethischen Aspekte bei den jeweiligen zu beratenden Personen besonders beachtet werden.

Konsensbasierte Empfehlung 9.E103 (modifiziert 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Allen von einer Krebserkrankung betroffenen Patient*innen im reproduktiven Alter (und ggf. ihren Partner*innen), Kindern sowie deren Eltern sollen möglichst frühzeitig eine Beratung zur Fertilitätsprotektion auf bio-psycho-sozialer Grundlage angeboten werden. Informationen zu den Möglichkeiten und den Grenzen der Fertilitätsprotektion sollen den betroffenen Patient*innen niedrigschwellig (z.B. mündlich, schriftlich, online) und möglichst individualisiert zur Verfügung gestellt werden.	
Literatur: [537, 551-561]	

9.5 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 [562]. 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 bei Uteruskrebs kann nur eine Eizellspende bzw. Leihmutterchaft 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 [563]:

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

Für die Fertilitätserhaltung bei Krebserkrankung bedeutet das erste Prinzip, dass Patient*innen einerseits das Recht auf reproduktive Selbstbestimmung haben, und damit auch das Recht, fertilitätserhaltende Maßnahmen in Anspruch zu nehmen. Andererseits kann es auch bedeuten, dass diesen Patienten*innen 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 [564]). 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 möglicherweise verschlimmern könnte. 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 [565], aber auch, ob diese Maßnahmen von der Solidargemeinschaft der Versicherten getragen werden kann, was nach Einführung der „Kryo-Richtlinie“ (Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- und Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinischen Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie – Kryo-Richtlinie. Gemeinsamer Bundesausschuss 2022, <https://www.gba.de/beschluesse/4393/>; Zugriff 21.04.2024) grundsätzlich der Fall ist.

9.6 Forschungsdefizite

Wie Richter et al. [566] 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. [566] 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. Bezuglich 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 [552].

Nur bei einer Minderzahl von Kindern, Adoleszenten und jungen Erwachsenen mit Krebserkrankung werden fertilitätsprotektive Interventionen durchgeführt (nach El Alaoui-Lasmali et al. 2023 [567] nur bei 45% der männlichen und 23% der weiblichen Betroffenen). Die Gründe hierfür und Strategien zur Verbesserung der Situation der Betroffenen bedürfen verstärkter Forschungsbemühungen.

10 Nachbeobachtung

10.1 Nachbeobachtung Frauen

A. Germeyer, N. Sänger

Bei der Nachsorge von Patientinnen mit gonadotoxischen Therapien sind zwei Aspekte zu beachten:

1) Ist die Patientin ausreichend endokrin abgedeckt oder besteht Interventionsbedarf? Dies gilt es diagnostisch im Rahmen der Nachsorge hinsichtlich der

Knochengesundheit, kardiovaskulärer Risiken als auch vasomotorischer Beschwerden bei eventuellem Vorliegen einer (iatrogen prämaturen) POI zu evaluieren. Dabei sollen Frauen mit POI gemäß aktueller AWMF- Leitlinie darüber aufgeklärt werden, dass eine Hormonersatztherapie (HRT) im Vergleich zu einem kombinierten oralen Kontrazeptivum einen positiven Einfluss auf den Blutdruck haben kann, dass sowohl eine HRT als auch kombinierte orale Kontrazeptiva einen Knochenschutz bewirken können und dass eine HRT keine kontrazeptive Sicherheit bietet. Eine Anleitung zur klinischen Verabreichung von Östrogenen, Gestagenen als auch Androgenen findet sich zusammengefasst in der aktuellen ESHRE- Guideline (Kapitel POI, Management of women with premature ovarian insufficiency, 2015 <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>, Zugriff 05.02.2024) als auch der AWMG- Leitlinie Peri- und Postmenopause- Diagnostik und Intervention (AWMF Leitlinie Peri- und Postmenopause- Diagnostik und Intervention: Registernummer 015-062 Leitlinienklasse S3 Stand Januar 2020 – inkl. Addendum (September 2020, derzeit in Überarbeitung)).

Ferner sollte der Aspekt der sexuellen Gesundheit betrachtet und ggf. therapiert werden. Beratungen zu Life-Style Fragen wie Ernährung, Sport, Gewicht und Nikotin können in diesem Zusammenhang ebenfalls erfolgen.

Im Falle einer Kontraindikation zur hormonellen Therapie eines POI bei zuvor hormonabhängigem Malignom finden sich Alternativoptionen ebenfalls in der AWMF- Leitlinie Leitlinie Peri- und Postmenopause- Diagnostik und Intervention ausgeführt. Damit die Betroffenen keiner unnötigen Latenz bis zu einer suffizienten Subventionstherapie unterliegen, empfiehlt sich die Vorstellung der Patientin spätestens 12 Monate nach Abschluss der gonadotoxischen Therapie an einem spezialisierten Zentrum.

2) Besteht prospektiv Kinderwunsch, wenn ja, wann? Ist die erfolgte Fertiprotektion ausreichend, um den späteren Kinderwunsch umsetzen zu können? Oder sollten ggf. auch nach Erholung von der onkologischen Therapie (1 Jahr nach Therapieende) weitere Eizellen/Ovargewebe kryokonserviert werden? Dies würde in dem Fall aus Kostensicht allerdings einem „Sozial Freezing“ entsprechen, welches nicht von den Krankenkassen erstattet wird.

Sobald sich die Patientin für die Umsetzung des Kinderwunsches nach Ausheilung entscheidet, sollte die Patientin ebenfalls frühzeitig medizinische Unterstützung erhalten (siehe Artikel [568]), bevor die noch vorhandenen natürlichen Konzeptionschancen komplett verloren gehen.

Vor der etwaigen Umsetzung des Kinderwunsches sollte immer ein onkologisches Statement eingeholt werden, dass keine Bedenken gegen eine Schwangerschaft vorliegen. Generell gilt, dass ein 2-jähriges Rezidiv freies Überleben (s. unter den Kapiteln der Tumorerkrankung) vorliegen sollte, bevor die Umsetzung des Kinderwunsches angestrebt wird (Brustkrebs stellt hier eine besondere Entität dar).

Selbstverständlich können einzelne Abklärungen hinsichtlich der Konzeptionswahrscheinlichkeit bereits während dieser "Wartezeit" erfolgen (Hormonanalyse, Spermogramm, Tubenabklärung).

Zur optimalen zügigen Umsetzung des Kinderwunsches empfehlen wir deshalb frühzeitig ein Spermogramm anfertigen zu lassen, um einen eventuellen andrologischen Faktor auszuschließen. Zur Optimierung der Konzeptionschance sollte entsprechend dem Stufenschema der Leitlinie Kinderwunsch (S2K Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ AWMF 015/085 vom 1.2.2019) vorgegangen werden. Neben der Folsäureeinnahme sollte auch die hormonelle Abklärung der Patientin ebenfalls frühzeitig erfolgen zum Ausschluss einer Schilddrüsenproblematik oder Gelbkörperschwäche, welche hormonell eingestellt werden könnte. Auch das Risiko einer evtl. vorhandenen tubaren Konzeptionsproblematik sollte frühzeitig bedacht werden.

Liegen keine gravierenden andrologischen oder tubaren Probleme vor, so kann die spontane Konzeption für 6 Monate entspannt angestrebt werden, bevor weitere Schritte zur Unterstützung sämtlicher verfügbarer Optionen der Reproduktionsmedizin von Insemination über Eizellpunktion im natürlichen Zyklus bis hin zur konventionellen künstlichen Befruchtung (vorausgesetzt eine ausreichende Eizellreserve ist vorhanden) erwogen werden sollten.

Die Chancen auf eine Konzeption im Rahmen der künstlichen Befruchtung wurden in einer Metaanalyse von Meernik C et al. [569] näher untersucht und zeigten eine deutliche Reduktion der Konzeptionsrate und Lebendgeburtenrate mit einem OR von 0,56 bei Krebspatientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen, auch wenn die Eizellen vor einer Krebstherapie gewonnen worden sind. Generell weisen Frauen mit non-Hodgkin-lymphomen, Melanomen und Schilddrüsenkrebs keine reduzierte Konzeption auf, während bei den restlichen Tumorentitäten eine Einschränkung in den Konzeptionsraten nachgewiesen wurde [570]. Die Lebendgeburtenraten im Rahmen von künstlichen Befruchtungen, die nach einer gonadotoxischen Therapie erreicht werden entsprechend denen von Frauen mit niedriger Eizellreserve aus anderen Gründen mit jedoch eingeschränkten Fertilitätsraten bei einer Entnahme von Eizellen innerhalb von 6 Monaten nach Chemotherapie, was kritisch diskutiert werden muss [571].

Üblicherweise sollte erst nach Ausschöpfung aller Möglichkeiten zur spontanen Konzeption auf die im Rahmen der Fertiprotektion kryokonservierten Zellen/Gewebe zurückgegriffen werden. Diese können auch dann noch genutzt werden, wenn bereits ein POI vorliegt. Hierfür kann im Rahmen der Planung zum Frozen Embryo Transfer (FET) für die endometriale Vorbereitung eine Hormonersatztherapie indiziert werden.

Bei Z.n. hormonsensiblem Mammakarzinom kann nach einer Mindesteinnahme der endokrinen Therapie mit Tamoxifen von 18 Monaten und nach entsprechender wash-out Phase von mind. 3 Monaten ebendieser, ein Zeitfenster zur Familienplanung von 24 Monaten ohne erhöhtes Risiko eines Rezidivs, distanter Metastasen oder eines kontralateralen Mammakarzinoms gewährt werden [77]. Die für diese Aussage

zugrundeliegenden Daten der POSITIVE Trials verfügen zum gegenwärtigen Zeitpunkt über eine Follow-up- Phase von 3 Jahren. Demnach gilt es weiterhin, eine entsprechende Risikoauklärung zu unternehmen und neuere Studienergebnisse im Verlauf der nächsten Jahre hinsichtlich der Langzeitsicherheit zu verfolgen. Dennoch gilt es auch bei zunächst angestrebter Planung einer Spontankonzeption das Zeitfenster zu berücksichtigen. Dieses kann hierdurch bedingt ggf. den im Vergleich zur gesunden Patientin früheren Umstieg auf eine ART notwendig machen.

Konsensbasierte Empfehlung 10.E104 (neu 2025)

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<ul style="list-style-type: none">• Ein Jahr nach Abschluss der gonadotoxischen Therapie soll bei Patientinnen ein Assessment hinsichtlich endokriner Situation und vorhandener fertiprotektiver Reserve für eine spätere Konzeption erfolgen.• Bei vorliegendem POI soll die Patientin hinsichtlich der Vor- und Nachteile einer hormonellen Therapie sowie Alternativoptionen hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken, Knochengesundheit und vasomotorischer Beschwerden beraten werden.• Bei vorhandenem Kinderwunsch sollte eine frühzeitige Abklärung beider Partner erfolgen und entsprechend dem Stufenschema der S2K Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ (AWMF 015/085) vorgegangen werden	

Literatur: [568-571]

10.2 Nachbeobachtung Männer

T. Weberschock, S. Kliesch, F.M. Köhn

In der Nachbeobachtung von Patienten nach gonadotoxischen Therapien sind die endokrine und die exokrine Hodenfunktion im Verlauf sowie die allgemeine sexuelle Gesundheit betroffener Männer zu evaluieren.

Die endokrine Funktion bleibt meist erhalten, da die Leydigzellen mit ihrer gonadalen Testosteronproduktion weniger empfindlich auf die gonadotoxischen Therapien reagieren. Insbesondere jedoch bei Keimzelltumoren des Hodens kann eine hinreichende Testosteronproduktion im Hoden durch Tumor und Therapie nicht mehr gegeben sein [572]. Hier wird auf die S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens verwiesen, die regelmäßige Hormonbestimmungen im Rahmen der Nachsorge empfiehlt. Eine Metaanalyse unter Einschluss von Männern

nach Therapie von Keimzelltumoren mit einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 12 Jahren hat gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeiten für einen Testosteronmangel je nach durchgeföhrter Therapie unterschiedlich hoch sein können (odds ratio für mit Chemotherapie behandelte Männer im Vergleich zu Männern mit Orchiektomie alleine betrug 1.8, 95% CI 1.3–2.5, $p=0.0007$) [573]. Es erscheint aber aufgrund der individuellen Situation auch bei anderen Tumorentitäten sinnvoll, eine Nachsorge zu etablieren. Bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen ist eine Assoziation mit Hypogonadismus nachweisbar, die wahrscheinlich mit den durchgeföhrten Therapien in Verbindung steht [574]. Neue Daten konnten zudem zeigen, dass nach BEACOPP-Schema zur Behandlung von Lymphomen insbesondere ältere Männer und Männer mit einer intensivierten Therapie ein Risiko aufweisen, einen Testosteronmangel zu entwickeln [575]. Bei der Behandlung mit Immuncheckpointinhibitoren kann es zu einer Hypophysitis kommen mit einem konsekutiven Abfall der dort gebildeten Steuerhormone FSH und LH und somit einem sekundären Hypogonadismus. Daher sollte in diesen Fällen neben regelmäßigen Kontrollen eine Aufklärung über die Symptome eines Testosteronmangels erfolgen. Bei Auftreten entsprechender Symptome ist engmaschigere Überwachung notwendig [116,576]. Eine Testosteronsubstitution ist aufgrund der möglicherweise iatrogen verursachten Einschränkung der Fertilität mit dem Patienten zu besprechen [572].

Die exokrine Hodenfunktion mit Bildung von Spermien kann durch die verschiedenen Tumorthapien direkt geschädigt werden. In der Nachsorge muss daher die Frage nach der Reversibilität solcher Schäden adressiert werden. Für betroffene Männer sind zwei Aspekte in der Nachsorge bedeutsam:

Bei noch aktuellem Kinderwunsch muss überprüft werden, ob eine Spermienproduktion noch oder wieder besteht.

Bei abgeschlossenem oder fehlendem Kinderwunsch gehen einige betroffene Männer davon aus, dass die Fertilität als Folge der Behandlungen nicht mehr besteht und daher auf kontrazeptive Maßnahmen verzichtet werden kann.

Bei noch bestehendem Kinderwunsch muss noch ein weiterer Aspekt beachtet werden:

Kann es durch die Vorbehandlungen im Fall einer noch oder wieder bestehenden Spermatogenese zu einer Schädigung des Erbguts in den Spermien gekommen sein?

Für die Bestrahlung zeigen ältere, prospektiv erhobene Daten eine dosisabhängige Wiederherstellung der ursprünglichen Spermatogeneseleistung bei 1 Gray nach 9-18 Monaten, bei 2-3 Gray nach 30 Monaten und bei 4-6 Gray nach mehr als 60 Monaten, sofern nicht eine dauerhafte Azoospermie eingetreten ist. Der erste Nachweis von Spermien im Ejakulat gelang unter 2 Gray bereits nach 11 Monaten, während unter 6 Gray 24 Monaten vergingen [577].

Auch für Chemotherapien ist bekannt, dass eine mögliche Erholung der Spermatogenese nach Therapieende zeitabhängig ist und deutlich länger dauert als ein einzelner Spermatogenesezyklus [451]. Unter Cyclophosphamid azoosperm gewordene Patienten benötigten im Schnitt 31 Monate bis zur Reinitiierung der

Spermatogenese [578]. Diese Situation ist auch für andere fertilitätstoxische Substanzen bekannt [579]. Schließlich kann es im Rahmen der Tumorerkrankung selbst zu einer Einschränkung der Spermatogenese bis hin zur Azoospermie kommen, die sich erst nach der eigentlich fertilitätstoxischen Therapie zurückbildet [451].

Die zweite Frage in der Nachsorge onkologischer Patienten gilt der Qualität der Spermien bzw. des in ihnen enthaltenen genetischen Materials mit dem Ziel der Etablierung einer anhaltenden Schwangerschaft und der Zeugung gesunder Nachkommen. Hier zeigen Studien erhöhte Aneuploidieraten bis zwei Jahre nach Ende der Chemotherapie von Lymphomen und testikulären Keimzelltumoren [580,581]. Zudem weisen einige Arbeiten für zwei bis drei Jahre nach Beendigung der onkologischen Therapie auf eine erhöhte DNA Fragmentation der Spermien von Patienten mit Lymphomen und Keimzelltumoren des Hodens hin [581,582].

Neben Aspekten der Reproduktion sind für Männer nach Therapie einer onkologischen Erkrankung Einschränkungen ihres Sexuallebens allgemein von Bedeutung. Übersichten der verfügbaren Studien konnten zeigen, dass 18-50% aller Patienten (Männer und Frauen) mit akuter Leukämie, Hodgkin Lymphom und non-Hodgkin Lymphom im Zusammenhang mit ihren Erkrankungen und deren Therapie Einschränkungen ihrer Sexualität angeben [583].

Männer berichten nach Stammzelltransplantationen in ca. 52% über verschiedene sexuelle Dysfunktionen wie z.B. erektiler Dysfunktion (12%-78%), Abnahme von sexuellem Interesse und/oder Libido (23.5-62%) und Abnahme des Spaßes an sexueller Betätigung (33%) [584].

Konsensbasierte Empfehlung 10.E105 (neu 2025)

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

- Frühestens 6-12 Monate nach Ende der onkologischen Therapie sollte bei Männern bei Bedarf eine Evaluation der Wiederherstellung der Fertilität mittels Spermiogramm erfolgen.
- Patienten mit Azoospermie 3 Jahre nach Ende der Therapie sollen über die weiter bestehende Möglichkeit der späteren spontanen Reinitiierung der Spermatogenese aufgeklärt werden.
- Bei bestehendem Kinderwunsch soll über eine möglicherweise eingeschränkte Spermienfunktion im Ejakulat bis zu 3 Jahren nach onkologischer Therapie aufgeklärt werden.
- Symptome eines Testosteronmangels sollen einmal jährlich bei Männern nach Therapie maligner Erkrankungen abgefragt und eine Hormonuntersuchung durchgeführt werden.
- Bei Hinweisen auf einen Hypogonadismus soll eine entsprechende Diagnostik gemäß aktuellen Leitlinien erfolgen.
- Männer sollen einmal jährlich zu möglichen Einschränkungen ihres Sexuallebens befragt werden.

Literatur: [572-584]

V. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: GRAFISCHE DARSTELLUNG DER LEITLINIENKOMMISSION	20
ABBILDUNG 2: FLUSSDIAGRAMM ZUM ALLGEMEINEN VORGEHEN BEI FERTILITÄTSERHALTUNG VOR EINER GONADOTOXISCHEN THERAPIE BEI POSTMENARCHALEN MÄDCHEN UND FRAUEN.....	135
ABBILDUNG 3: ALGORITHMUS MONITORING DER PUBERTÄTS- UND FERTILITÄTSENTWICKLUNG NACH ONKOLOGISCHER THERAPIE IM KINDES- UND JUGENDALTER	254

VI. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: FEDERFÜHRENDE UND/ODER KOORDINIERENDE LEITLINIENAUTOR*INNEN:	14
TABELLE 2: REPRÄSENTATIVITÄT DER LEITLINIENGRUPPE: BETEILIGUNG DER ANWENDERZIELGRUPPE (ALPHABETISCH GEORDNET)	14
TABELLE 3: REPRÄSENTATIVITÄT DER LEITLINIENGRUPPE: BETEILIGUNG DER PATIENTENZIELGRUPPE	16
TABELLE 4: BETEILIGTE LEITLINIENAUTOR*INNEN (ALPHABETISCH GEORDNET):	16
TABELLE 5: WEITERE NICHT BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN (ALPHABETISCH GEORDNET) USW.	19
TABELLE 6: VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	27
TABELLE 7: GRADUIERUNG VON EMPFEHLUNGEN (DEUTSCHSPRACHIG).....	38
TABELLE 8: GRADUIERUNG VON EMPFEHLUNGEN (ENGLISCHSPRACHIG NACH LOMOTAN ET AL.QUAL SAF HEALTH CARE.2010)	39
TABELLE 9: EINTEILUNG ZUR ZUSTIMMUNG DER KONSENSUSBILDUNG	40
TABELLE 10: ZUSAMMENFASSUNG ZUR ERKLÄRUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	44
TABELLE 11: ORIENTIERENDE DARSTELLUNG DER OVARTOXISCHEN WIRKUNG VERSCHIEDENER CHEMOTHERAPEUTIKA UND CHEMOTHERAPIEPROTOKOLLE (MODIFIZIERT NACH [21]).	107
TABELLE 12: SYSTEMATISCHE REVIEWS UND METAANALYSEN ZUM RISIKO EINER INFERTILITÄT BEI FRAUEN UND MÄNNERN AUFGRUND EINES GONADOTOXISCHEN EFFEKTES EINER CHEMOTHERAPIE, ABRUFBAR ÜBER DIE WEBSITE WWW.FERTITOX.COM.	111
TABELLE 13 RADIOTOXIZITÄT UND OVARIALINSUFFIZIENZ (MODIFIZIERT NACH [23])	114
TABELLE 14 ZYTOSTATIKA, DIE PERMANENT ODER PASSAGER EINE AZOOSPERMIE ODER REDUKTION DER SPERMIENZAHLEN VERURSACHEN (MODIFIZIERT NACH [88,89])......	129
ABBILDUNG 2: FLUSSDIAGRAMM ZUM ALLGEMEINEN VORGEHEN BEI FERTILITÄTSPROTEKTION VOR EINER GONADOTOXISCHEN THERAPIE BEI POSTMENARCHALEN MÄDCHEN UND FRAUEN.....	135
TABELLE 15: DARSTELLUNG DER META-ANALYSEN UND PROSPEKTIVE STUDIEN ZWISCHEN 2016 – 1/2024 ZUM FERTILITÄTSERHALT VON GNRH-AGONISTEN	159
TABELLE 16: KUMULATIVE LEBENDGEBURTENRATE (LGR) UND 95% CONFIDENCE INTERVAL IN ABHÄNGIGKEIT DER ANZAHL KRYOKONSERVIERTER OOZYTEN IN DEN PATIENTINNENGRUPPEN MIT SOCIAL FREEZING SOWIE MIT MEDICAL FREEZING UND IN DEN ALTERSGRUPPEN < 35 JAHRE UND >35 JAHRE, MODIFIZIERT.....	166
TABELLE 17: OUTCOME VON TAG 2- UND TAG 3-EMBRYONEN NACH SLOW FREEZING ODER VITRIFIKATION (OFFEN/GESCHLOSSEN). *P <.001, **P < .05 (MOD. NACH [195]).....	170
TABELLE 18: SCHWANGERSCHAFTSOUTCOME VON ÜBER 11.000 BLASTOZYSTEN NACH SLOW FREEZING UND ÜBER 19.000 BLASTOZYSTEN NACH VITRIFIKATION. *P <.001, ** ARR: 1,38, 95% CI: 1,32-1,45, *** ARR: 1,41, 95% CI: 1,34-1,49 (MOD. NACH [194])......	170
TABELLE 19: RISIKO EINER Ovariellen METASTASIERUNG BEI VERSCHIEDENEN TUMORARTEN (MODIFIZIERT NACH DOLMANS ET AL. [259])	180
TABELLE 20: CHEMOTHERAPIEINDUZIERTE AMENORRHOERATE BEI FRAUEN MIT BRUSTKREBS IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER (ANTHRAZYKLIN UND TAXAN-BASIERTE CHEMOTHERAPIE) ANGABEN NACH [289]	197
TABELLE 21: SYSTEMATISCHE REVIEWS UND METAANALYSEN ZUR KRYOKONSERVIERUNG VON EIZELLEN BEI FRAUEN MIT MAMMAKARZINOM.....	201
TABELLE 22: AKTUELLE SYSTEMATISCHE REVIEWS UND METAANALYSEN ZUR GNRH-GABE BEI FRAUEN MIT MAMMAKARZINOM (RANDOMISIERT KONTROLLIERTE STUDIEN)	206
TABELLE 23: RETROSPEKTIVE STUDIEN ZUM EINFLUSS DER CHEMOTHERAPIE BEI SARKOMEN AUF DIE SPÄTERE FERTILITÄT	210
TABELLE 24: RETROSPEKTIVE STUDIEN ZUM EINFLUSS DER CHEMOTHERAPIE BEIM KOLOREKTALEN KARZINOM AUF DIE SPÄTERE FERTILITÄT.....	217

TABELLE 25: EFFEKTE VERSCHIEDENER ZYTOSTATIKA BEI HÄMATOLOGISCHEN NEOPLASIEN AUF DIE MÄNNLICHE FERTILITÄT (MODIFIZIERT NACH [488])	245
TABELLE 26: HOHES RISIKO FÜR EINE FRUCHTBARKEITSSTÖRUNG NACH ONKOLOGISCHER ERKRANKUNG IM KINDES- UND JUGENDALTER	250
TABELLE 27 CHEMOTHERAPEUTIKA UND KUMULATIVE DOSEN MIT MITTLEREM RISIKO VON $\frac{1}{3}$ - $\frac{2}{3}$ (30-65%) FÜR EINE FERTILITÄTSSTÖRUNG [27,92,435,509,510,512,513]:	250
ABBILDUNG 3: ALGORITHMUS MONITORING DER PUBERTÄTS- UND FERTILITÄTSENTWICKLUNG NACH ONKOLOGISCHER THERAPIE IM KINDES- UND JUGENDALTER	254

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. Inzidenztabellen 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. *Int J 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. *Obstet Gynecol* 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, Tavlariidou I, Beutel ME, Brähler E, Stöbel-Richter Y. Familienplanung junger onkologischer Patienten. *Psychotherapeut* 2011; 56: 371-378
9. Behrends J BJ, Deutzmann R et al., Hrsg. *Duale Reihe Physiologie* Aufl. Stuttgart; 2012:416 f
10. Stevens A LJ, Hrsg. *Lehrbuch Histologie* Aufl. Weinheim: Verlag Chapman and Hall; 1992:334 ff.
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*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000:27-67
13. Marcello MF, Nuciforo G, Romeo R, Di Dino G, Russo I, Russo A, Palumbo G, Schilirò G. Structural and ultrastructural study of the ovary in childhood leukemia after successful treatment. *Cancer* 1990; 66: 2099-2104
14. Meirrow 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. *Hum Reprod* 2007; 22: 1626-1633
15. Vo KCT, Kawamura K. Female Oncofertility: Current Understandings, Therapeutic Approaches, Controversies, and Future Perspectives. *J Clin Med* 2021; 10
16. Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol* 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. *J Vis Exp* 2015, DOI: 10.3791/51650: e51650

18. Devine PJ, Perreault SD, Luderer U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. *Biol Reprod* 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. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 414-420
21. Himpe J, Lammerant S, Van den Bergh L, Lapeire L, De Roo C. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review. *Life* (Basel, Switzerland) 2023; 13
22. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Human reproduction* (Oxford, England) 2003; 18: 117-121
23. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 738-744
24. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 867-873
25. 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
26. 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 Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 324-328
27. 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. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1759-1767
28. Volckmar X, Vallejo M, Bertoldo MJ, Nguyen QN, Handelsman DJ, Chisholm O, Anazodo A. Oncofertility Information Available for Recently Approved Novel Non Cytotoxic and Immunotherapy Oncology Drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2022; 111: 382-390
29. Morarji K, McArdle O, Hui K, Gingras-Hill G, Ahmed S, Greenblatt EM, Warner E, Sridhar S, Ali AMF, Azad A, Hodgson DC. Ovarian Function after Chemotherapy in Young Breast Cancer Survivors. *Current Oncology* 2017; 24: 494-502
30. Ganz PA, Cecchini RS, Fehrenbacher L, Geyer CE, Rastogi P, Crown JP, Thirlwell MP, Ellison DM, Boileau J-F, Flynn PJ, Jeong J-H, Mamounas EP, Wolmark N. NRG Oncology/NSABP B-47 menstrual history study: impact of adjuvant chemotherapy with and without trastuzumab. *npj Breast Cancer* 2021; 7: 55
31. Lambertini M, Campbell C, Bines J, Korde LA, Izquierdo M, Fumagalli D, Del Mastro L, Ignatiadis M, Pritchard K, Wolff AC, Jackisch C, Lang I, Untch M, Smith I, Boyle F, Xu B, Barrios CH, Baselga J, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Gelber RD, de Azambuja E. Adjuvant Anti-HER2 Therapy, Treatment-Related Amenorrhea, and Survival in Premenopausal HER2-Positive Early Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111: 86-94
32. Lambertini M, Ceppi M, Anderson RA, Cameron DA, Bruzzone M, Franzoi MA, Massarotti C, El-Abed S, Wang Y, Lecocq C, Nuciforo P, Rolyance R, Pusztai L, Sohn J, Latocca MM, Arecco L, Pistilli B, Ruddy KJ, Ballestrero A, Del Mastro L, Peccatori FA, Partridge AH, Saura C, Untch M, Piccart M, Di Cosimo S, de Azambuja E, Demeestere I. Impact of Anti-HER2 Therapy Alone and With Weekly Paclitaxel on the Ovarian Reserve of Young Women With HER2-Positive Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21: 33-41.e16
33. Ruddy KJ, Zheng Y, Tayob N, Hu J, Dang CT, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero VV, Faggen MG, Mulvey TM, Bose R, Sella T, Weckstein DJ, Wolff AC, Reeder-Hayes KE, Rugo HS, Ramaswamy B,

- Zuckerman DS, Hart LL, Gadi VK, Constantine M, Cheng KL, Briccetti FM, Schneider BP, Merrill Garrett A, Kelly Marcom P, Albain KS, DeFusco PA, Tung NM, Ardman BM, Nanda R, Jankowitz RC, Rimawi M, Abramson V, Pohlmann PR, Van Poznak C, Forero-Torres A, Liu MC, Rosenberg S, DeMeo MK, Burstein HJ, Winer EP, Krop IE, Partridge AH, Tolaney SM. Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATEMPT Trial). *Breast Cancer Res Treat* 2021; 189: 103-110
34. Natsuhara KH, Chien AJ. Impact of Systemic Therapy on Fertility in Women with Early-Stage Breast Cancer. *Current Breast Cancer Reports* 2024, DOI: 1-8
35. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, Petrelli NJ, Goldberg RM, Atkins JN, Seay TE, Fehrenbacher L, O'Reilly S, Chu L, Azar CA, Wolmark N. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3385-3390
36. Winship AL, Griffiths M, Lliberos Requesens C, Sarma U, Phillips KA, Hutt KJ. The PARP inhibitor, olaparib, depletes the ovarian reserve in mice: implications for fertility preservation. *Hum Reprod* 2020; 35: 1864-1874
37. Lorenzi E, Simonelli M, Persico P, Dipasquale A, Santoro A. Risks of molecular targeted therapies to fertility and safety during pregnancy: a review of current knowledge and future needs. *Expert Opin Drug Saf* 2021; 20: 503-521
38. Christopoulos C, Dimakopoulou V, Rotas E. Primary ovarian insufficiency associated with imatinib therapy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1079-1080
39. Bussies PL, Richards EG, Rotz SJ, Falcone T. Targeted cancer treatment and fertility: effect of immunotherapy and small molecule inhibitors on female reproduction. *Reprod Biomed Online* 2022; 44: 81-92
40. Zamah AM, Mauro MJ, Druker BJ, Oktay K, Egorin MJ, Cedars MI, Rosen MP. Will imatinib compromise reproductive capacity? *Oncologist* 2011; 16: 1422-1427
41. Di Meglio A, Vaz-Luis I, Pistilli B. Impact of Systemic Anticancer Therapy on Fertility. In: Azim Jr HA, Demeestere I, Peccatori FA, Hrsg. *Fertility Challenges and Solutions in Women with Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2020:67-80
42. De Sanctis R, Lorenzi E, Agostinetto E, D'Amico T, Simonelli M, Santoro A. Primary ovarian insufficiency associated with pazopanib therapy in a breast angiosarcoma patient: A CARE-compliant case report. *Medicine* 2019; 98: e18089
43. Gharwan H, Lai C, Grant C, Dunleavy K, Steinberg SM, Shovlin M, Fojo T, Wilson WH. Female fertility following dose-adjusted EPOCH-R chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphomas. *Leukemia & Lymphoma* 2016; 57: 1616-1624
44. Tashiro Y, Kanda J, Iemura T, Kondo T, Yamashita K, Sunada M, Horie A, Takaori-Kondo A. Feasibility of ovarian stimulation for fertility preservation during and after blinatumomab treatment for Ph-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2022; 116: 453-458
45. Justin Ferdinandus GS, Alden Moccia, Richard Greil, Mark Hertzberg, Valdete Schaub, Andreas Hüttmann, Felix Keil, Judith Dierlamm, Mathias Hänel, Urban Novak, Julia Meißner, Andreas Zimmermann, Stephan Mathas, Josée Zijlstra, Alexander Fosså, Andreas Viardot, Bernd Hertenstein, Sonja Martin, Partyush Giri, Peter Kamper, Daniel Molin, Anne Sophie Robertz, Johannes Rosenbrock, Michael Fuchs, Peter Borchmann, Karolin Behringer. Gonadal Function Recovery And Fertility In The Phase III German Hodgkin Study Group HD21 Trial. European Hematology Association (EHA) 2024; Abstract: S228

46. Buchbinder EI, Song Z, Lee SJ, Keefe KW, Manos MP, Tarhini AA, Dougan ML, Cohen JV. Impact of immune checkpoint inhibition on ovarian reserve in patients with melanoma enrolled in the ECOG-ACRIN E1609 adjuvant trial. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41: 12013-12013
47. Hickman A, Smith K, Khan Z, Enninga EA, Zhao Y, Cathcart-Rake E, Dong H, Kottschade L, Markovic S, Montane H, Dimou A, Yan Y. Abstract 6644: Investigating the effect of immune checkpoint inhibitors (ICI) on ovarian function in young patients with melanoma. *Cancer Research* 2023; 83: 6644-6644
48. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019; 51: 145-156
49. Ligon JA, Fry A, Maher JY, Foley T, Silbert S, Yates B, Gomez-Lobo V, Wiener L, Shah NN. Fertility and CAR T-cells: Current practice and future directions. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 605.e601-605.e608
50. 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
51. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 2431-2442
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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. *Fertil Steril* 2010; 94: 638-644
58. 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

59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. 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* 1986; 72: 53-61
64. 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
65. 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 premenopausal women. *The Journal of endocrinology* 1976; 70: 421-428
66. 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
67. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty 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
68. 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. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2500-2510
69. 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
70. 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
71. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delaloge 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. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3355-3377
72. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 902-911
73. 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
74. Gradishar WJ, Hellmund R. A rationale for the reinitiation of adjuvant tamoxifen therapy in women receiving fewer than 5 years of therapy. *Clin Breast Cancer* 2002; 2: 282-286

75. 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
76. 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
77. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Colleoni M, Saura C, Shimizu C, Sætersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Warner E, Borges VF, Amant F, Gombos A, Kataoka A, Rousset-Jablonski C, Borstnar S, Takei J, Lee JE, Walshe JM, Ruíz-Borrego M, Moore HCF, Saunders C, Bjelic-Radisic V, Susnjar S, Cardoso F, Smith KL, Ferreiro T, Ribi K, Ruddy K, Kammler R, El-Abed S, Viale G, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 1645-1656
78. van Casteren NJ, Boellaard WP, Romijn JC, Dohle GR. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. *Int J Androl* 2010; 33: 73-79
79. 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
80. 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; 13: 1394-1401
81. Williams DH, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009; 181: 736-740
82. van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Heutte N, Meijnders P, Abeillard-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, Doorduijn 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
83. 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
84. 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. *J Urol* 2003; 169: 1710-1714
85. 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. *J Urol* 2008; 180: 1348-1352; discussion 1352-1343
86. 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
87. 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

88. Gulino G, Distante A, Akhundov A, Bassi PF. Male infertility and urological tumors: Pathogenesis and therapeutical implications. *Urologia* 2023; 90: 622-630
89. Giglia MD, Stein SL. Overlooked Long-Term Complications of Colorectal Surgery. *Clinics in colon and rectal surgery* 2019; 32: 204-211
90. 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* 2006; 68: 840-844
91. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril* 2013; 100: 1180-1186
92. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 287-302
93. Silber SJ. The use of epididymal sperm for the treatment of male infertility. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology* 1997; 11: 739-752
94. Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, Fuller LM, Rodriguez MA, McLaughlin P, Romaguera JE, Cabanillas FF, Ha CS, Lipshultz LI, Hagemeister 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
95. Choy JT, Brannigan RE. The determination of reproductive safety in men during and after cancer treatment. *Fertil Steril* 2013; 100: 1187-1191
96. Ogomma L, Berthaut I, Lévy R, Hamid RH, Prades M, Audouin M, Sermonade N, Dupont C. Testicular sperm extraction (TESE) outcomes in the context of malignant disease: a systematic review. *Asian Journal of Andrology* 2022; 24
97. Byrne PA. Health care decisions. *The Linacre quarterly* 1998; 65: 52-58
98. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies* (Basel, Switzerland) 2020; 9
99. Zhong L, Li Y, Xiong L, Wang W, Wu M, Yuan T, Yang W, Tian C, Miao Z, Wang T, Yang S. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021; 6: 201
100. Oliveira G, Wu CJ. Dynamics and specificities of T cells in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer* 2023; 23: 295-316
101. Erivedge® Ff. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014814/Erivedge%C2%AE>. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
102. Hartkapseln FzOm. <https://glo.mmi-cms.de/documents/fachinformation-odomzo.pdf>. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
103. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 455-474
104. 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. *Leuk Res* 2012; 36: 271-274
105. 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
106. 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. *Leuk Res* 2008; 32: 519-520
107. 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

108. Shash E, Bassi S, Cocorocchio E, Colpi GM, Cinieri S, Peccatori FA. Fatherhood during imatinib. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 2011; 50: 734-735
109. Rambhatla A, Strug MR, De Paredes JG, Cordoba Munoz MI, Thakur M. Fertility considerations in targeted biologic therapy with tyrosine kinase inhibitors: a review. *J Assist Reprod Genet* 2021; 38: 1897-1908
110. Chang X, Chen X, Wang S, Zhao H, Yao L, Fang M, Wang X, Xiang Y, Zhou L. Imatinib reduces the fertility of male mice by penetrating the blood-testis barrier and inducing spermatogonia apoptosis. *Reproductive biology* 2021; 21: 100527
111. Chang X, Zhou L, Chen X, Xu B, Cheng Y, Sun S, Fang M, Xiang Y. Impact of Imatinib on the Fertility of Male Patients with Chronic Myelogenous Leukaemia in the Chronic Phase. *Targeted oncology* 2017; 12: 827-832
112. Hartkapseln FzS-r. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023624/Sunitinib-ratiopharm%20Hartkapseln>. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
113. Salzmann M, Tosev G, Heck M, Schadendorf D, Maatouk I, Enk AH, Hartmann M, Hassel JC. Male fertility during and after immune checkpoint inhibitor therapy: A cross-sectional pilot study. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2021; 152: 41-48
114. Infusionslösung FfKmmKzHe. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021480/KEYTRUDA%C2%AE%2025%20mg%2Fml%20Konzentrat%20zur%20Herstellung%20einer%20Infusions%C3%B6lung>. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
115. YERVOY® Ff. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013182/YERVOY%C2%AE>. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
116. Tuinxun H, Zhao Y, Li Y, Liu X, Wen S, Cao J, Cui J, Zhao Y. Immune checkpoint inhibitors as a threat to reproductive function: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023; 188: 104064
117. Infusionslösung FfPmmPfeKzHe. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023589/Padcev%E2%84%A2%202020%20mg%20%2F%2030%20mg%20Pulver%20f%C3%BCr%20ein%20Konzentrat%20zur%20Herstellung%20einer%20Infusionsl%C3%B6sung>. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
118. Fachinformation für Kymriah® 1 bZl. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022124/Kymriah%C2%AE%201%2C2%C3%9710%E2%81%81%20bis%C3%9710%E2%81%81%20Zellen%20Infusionsdispersion>. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
119. YESCARTA® Ff. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022184/YESCARTA%C2%AE>. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
120. Brexucabtagen Fz. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_de.pdf. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
121. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, Raetz EA, Zugmaier G, Sharon E, Bernhardt MB, Terezakis SA, Gore L, Whitlock JA, Pulsipher MA, Hunger SP, Loh ML. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021; 325: 833-842
122. BLINCYTO® F. https://www.blincyto-rm.de/x_download_fi.php?id=527. Abgerufen am 23.07.2024, DOI:
123. Mariani S, Basciani S, Fabbri A, Agati L, Ulisse S, Lubrano C, Spera G, Gnessi L. Severe oligozoospermia in a young man with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib started before puberty. *Fertil Steril* 2011; 95: 1120.e1115-1127
124. Mariani S, Giona F, Basciani S, Brama M, Gnessi 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

125. 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
126. 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
127. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, Kommoß 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, Kommoß 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
128. Wang P, Fang L. Salpingo-oophorectomy versus cystectomy in patients with borderline ovarian tumors: a systemic review and meta-analysis on postoperative recurrence and fertility. *World Journal of Surgical Oncology* 2021; 19: 132
129. Li N, Ming X, Li Z. Unilateral cystectomy and serous histology are associated with relapse in borderline ovarian tumor patients with fertility-sparing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2020; 302: 1063-1074
130. Raimondo D, Raffone A, Zakhari A, Maletta M, Vizzielli G, Restaino S, Travaglino A, Krishnamurthy S, Mabrouk M, Casadio P, Mollo A, Scambia G, Seracchioli R. The impact of hysterectomy on oncological outcomes in patients with borderline ovarian tumors: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2022; 165: 184-191
131. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, Morice P. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Ann Oncol* 2016; 27: 1994-2004
132. Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Lorusso D, Carcangiu M, Chiappa V, Reato C, Donfrancesco C, De Carrillo KJ, Raspagliesi F. Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 78-82
133. Mandelbaum RS, Klar M, Takiuchi T, Bainvoll L, Matsuzaki S, Paulson RJ, Matsuo K. Fertility-sparing treatment for early-stage epithelial ovarian cancer: Contemporary oncologic, reproductive and endocrinologic perspectives. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46: 1263-1281
134. Munnell EW. Is conservative therapy ever justified in stage I (IA) cancer of the ovary? *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103: 641-653
135. Prodromidou A, Theofanakis C, Thomakos N, Haidopoulos D, Rodolakis A. Fertility sparing surgery for early-stage clear cell carcinoma of the ovary; A systematic review and analysis of obstetric outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 1286-1291
136. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenczl M, Williams C, Kitchener H, Osborne R, Guthrie D, Harper P, Bliss JM. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4138-4144
137. Liu D, Cai J, Gao A, Wang Z, Cai L. Fertility sparing surgery vs radical surgery for epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of overall survival and disease-free survival. *BMC Cancer* 2020; 20: 320
138. Zhang YF, Fan Y, Mu Y, Zhang P, Wang MY, Li JK. Reproductive and oncological outcomes of fertility-sparing surgery in patients with stage I epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e29929
139. Seagle BL, Ann P, Butler S, Shahabi S. Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 285-291

140. 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
141. 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
142. 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
143. 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
144. Gershenson DM. Fertility-Sparing Surgery for Malignancies in Women. JNCI Monographs 2005; 2005: 43-47
145. Li J, Chu R, Chen Z, Meng J, Yao S, Song K, Kong B. Progress in the management of ovarian granulosa cell tumor: A review. Acta Obstet Gynecol Scand 2021; 100: 1771-1778
146. 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
147. 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; 110: 125-132
148. 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, Kralo 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
149. 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
150. Gershenson DM, del Junco G, Silva EG, Copeland LJ, Wharton JT, Rutledge FN. Immature teratoma of the ovary. Obstet Gynecol 1986; 68: 624-629
151. Gershenson DM. Management of Ovarian Germ Cell Tumors. Journal of Clinical Oncology 2007; 25: 2938-2943
152. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. Cancer Treatment Reviews; 34: 427-441
153. Gübel U, Haas RJ, Calaminus G, Bamberg M, Bökkerink EBM, Engert J, Gadner H, Jürgens H, Spaar HJ, Weißbach 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
154. 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
155. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. September 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL. DOI:

156. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002; 84: 145-149
157. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24: 531-539
158. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, Reed N, Morice P, Rodolakis A, Denschlag D, Kesic V. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 659-666
159. Suri A, Frumovitz M, Milam MR, dos Reis R, Ramirez PT. Preoperative pathologic findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 110-113
160. Lee SW, Kim YM, Son WS, You HJ, Kim DY, Kim JH, Kim YT, Nam JH. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 209-215
161. 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. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 266.e261-212
162. Ruiz MP, Huang Y, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 669.e661-669.e613
163. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 493-499
164. Greenwald ZR, Huang LN, Wissing MD, Franco EL, Gotlieb WH. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer* 2017; 123: 1545-1554
165. 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. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477-482
166. Baker J, Obermair A, Gebski 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. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 263-270
167. 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. *Fertil Steril* 2014; 101: 785-794
168. Guillou S, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 146: 277-288
169. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, Zullo F. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299: 1233-1242
170. 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. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1736-1744

171. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, Reid GC, Soper JT. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 357-361
172. Mc CM, Keaty EC, Thompson JD. Conservation of ovarian tissue in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 590-600; discussion 600-595
173. Bese NS, Iribas A, Dirican A, Oksuz D, Atkova 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
174. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol* 2013; 14: e601-608
175. 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
176. Buonomo B, Multini F, Casarin J, Betella I, Zanagnolo V, Aletti G, Peccatori F. Ovarian transposition in patients with cervical cancer prior to pelvic radiotherapy: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 360-370
177. Kicinski M, Springate DA, Kontopantelis E. Publication bias in meta-analyses from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Stat Med* 2015; 34: 2781-2793
178. Roberts J, Ronn R, Tallon N, Holzer H. Fertility preservation in reproductive-age women facing gonadotoxic treatments. *Curr Oncol* 2015; 22: e294-304
179. 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
180. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2059-2067
181. Visvanathan DK, Cutner AS, Cassoni AM, Gaze M, Davies MC. A new technique of laparoscopic ovariopexy before irradiation. *Fertil Steril* 2003; 79: 1204-1206
182. Winarto H, Febia E. The need for laparoscopic ovarian transposition in young patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. 2013; 2013: 173568
183. 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
184. 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. *Fertil Steril* 2012; 97: 1387-1393.e1381-1382
185. 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? *J Radiat Res* 2015; 56: 354-359
186. 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
187. 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. *J Reprod Med* 2015; 60: 345-353
188. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2005, DOI: 10.1093/jncimonographs/lgi022: 64-68

189. Ribeiro R, Baiocchi G, Moretti-Marques R, Linhares JC, Costa CN, Pareja R. Uterine transposition for fertility and ovarian function preservation after radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 1837-1842
190. 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. *Fertil Steril* 2001; 76: 388-389
191. 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. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 50-53
192. Xu M, Pavone ME, Woodruff T. Fruitful progress to fertility: preserving oocytes from chemodestruction. *Nat Med* 2011; 17: 1562-1563
193. 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 Oncol* 2016; 2: 65-73
194. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, Casasnovas O, Van Den Neste E, Dechene J, De Maertelaer V, Bron D, Englert Y. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2568-2574
195. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, Mansi J, Yellowles A, Dunlop J, Thomas GA, Coleman RE, Anderson RA, Anglo Celtic Collaborative Oncology G, National Cancer Research Institute T. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann Oncol* 2017; 28: 1811-1816
196. Bai F, Lu Y, Wu K, Chen Q, Ding L, Ge M, Weng Z. Protecting Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist on Chemotherapy-Induced Ovarian Damage in Premenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care (Basel)* 2017; 12: 48-52
197. Senra JC, Roque M, Talim MCT, Reis FM, Tavares RLC. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 77-86
198. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, Boni L, Unger JM, Anderson RA, Mehta K, Minton S, Poggio F, Albain KS, Adamson DJA, Gerber B, Cripps A, Bertelli G, Seiler S, Ceppi M, Partridge AH, Del Mastro L. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1981-1990
199. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD008018
200. Zheng F, Zhu B, Feng Q, Wu L, Cui Y, Liu Y, Wang Y. Protective effect of gonadotropin-releasing hormone agonist against chemotherapy-induced ovarian dysfunction: A meta-analysis. *Oncol Lett* 2019; 17: 5319-5326
201. Sofiyeva N, Siepmann T, Barlinn K, Seli E, Ata B. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Gonadal Protection During Gonadotoxic Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Sci* 2019; 26: 939-953
202. Zong X, Yu Y, Yang H, Chen W, Ding X, Liu S, Li X, Chen X, Jiang C, Xia X, Huang R, Zhu M, Hu J, Liang C. Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs on Ovarian Function Against

- Chemotherapy-Induced Gonadotoxic Effects in Premenopausal Women With Breast Cancer in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022; 8: 252-258
203. Khattak H, Malhas R, Craciunas L, Afifi Y, Amorim CA, Fishel S, Silber S, Gook D, Demeestere I, Bystrova O, Lisyanskaya A, Manikhas G, Lotz L, Dittrich R, Colmorn LB, Macklon KT, Hjorth IMD, Kristensen SG, Gallos I, Coomarasamy A. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2022; 28: 400-416
204. Xie Y, Duan H, Wang D, Li H, Jia J, Zhang J, Li L. Gonadotropin-releasing hormone agonist protects ovarian function in young patients with ovarian malignancy undergoing platinum-based chemotherapy: A prospective study. *Front Oncol* 2022; 12: 986208
205. Yuan Y, Zhang C, Lei X, Ren T, Chen H, Zhao Q. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists during Gonadal Chemotherapy for the Effect on Pregnancy Outcome and Ovarian Function in Premenopausal Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care (Basel)* 2023; 18: 270-278
206. Rodriguez-Wallberg KA, Nilsson HP, Bergh J, Malmros J, Ljungman P, Foukakis T, Stragliotto CL, Friman EI, Linderholm B, Valachis A, Andersson A, Harrysson S, Vennstrom L, Frisk P, Morse H, Eloranta S. ProFertil study protocol for the investigation of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) during chemotherapy aiming at fertility protection of young women and teenagers with cancer in Sweden-a phase III randomised double-blinded placebo-controlled study. *BMJ Open* 2023; 13: e078023
207. Rodriguez-Wallberg KA, Kieler H, Foukakis T, Li J, Gissler M, Oberg AS, Bergh J, Lundberg FE. Gonadotropin Releasing Hormone agonist (GnRHa) during chemotherapy and post-cancer childbirths - a Nationwide population-based cohort study of 24,922 women diagnosed with cancer in Sweden. *EClinicalMedicine* 2024; 67: 102335
208. 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 Med* 2016; 14: 1
209. von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J, Nawroth F, Schüring AN, Bruckner T, Germeyer A. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 605-612
210. Nawroth F. Reproduktionsmedizin. Vitrifikation. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015; 75: 883 - 886
211. Polat M, Bozdag G, Yarali H. Best protocol for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive technologies: fact or opinion? *Semin Reprod Med* 2014; 32: 262-271
212. Baerwald A, Pierson R. Ovarian follicular waves during the menstrual cycle: physiologic insights into novel approaches for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2020; 114: 443-457
213. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, Cobo A, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018; 109: 478-485.e472
214. Turan V, Quinn MM, Dayioglu N, Rosen MP, Oktay K. The impact of malignancy on response to ovarian stimulation for fertility preservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 110: 1347-1355
215. 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. *Fertil Steril* 2009; 92: 1360-1365

216. Sönmezler M, Şükür YE, Ateş C, Saçıntı KG, Sönmezler M, Aslan B, Atabekoğlu CS, Özmen B, Oktay KH. Random start ovarian stimulation before gonadotoxic therapies in women with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2023; 47: 103337
217. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013; 100: 1673-1680
218. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 199: 146-149
219. Jochum F, Sananès N, Teletin M, Lichtblau I, Rongières C, Pirrello O. Luteal phase stimulation, the future of fertility preservation? Retrospective cohort study of luteal phase versus follicular phase stimulation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48: 91-94
220. Sighinolfi G, Sunkara SK, La Marca A. New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: From conventional to random and double stimulation. *Reprod Biomed Online* 2018; 37: 489-497
221. Ovarian Stimulation T, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G, Le Clef N, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(†). *Human reproduction open* 2020; 2020: hoaa009
222. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: Cd008046
223. 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. *J Ovarian Res* 2014; 7: 80
224. 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. *Fertil Steril* 2011; 95: 342-344
225. Delattre S, Segers I, Van Moer E, Drakopoulos P, Mateizel I, Enghels L, Tournaye H, De Vos M. Combining fertility preservation procedures to spread the eggs across different baskets: a feasibility study. *Hum Reprod* 2020; 35: 2524-2536
226. 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 Treat Rev* 2010; 36: 443-450
227. Ozcan MC, Snegovskikh V, Adamson GD. Oocyte and embryo cryopreservation before gonadotoxic treatments: Principles of safe ovarian stimulation, a systematic review. *Womens Health (Lond)* 2022; 18: 17455065221074886
228. Balkenende EME, Dahhan T, Beerendonk CCM, Fleischer K, Stoop D, Bos AME, Lambalk CB, Schats R, Smeenk JMJ, Louwé LA, Cantineau AEP, de Bruin JP, Linn SC, van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Fertility preservation for women with breast cancer: a multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. *Human Reproduction* 2022; 37: 1786-1794
229. Guan S, Feng Y, Huang Y, Huang J. Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 702558
230. Krisher RL. Present state and future outlook for the application of in vitro oocyte maturation in human infertility treatment. *Biol Reprod* 2022; 106: 235-242

231. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoaa052
232. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, Barri P, Diedrich K. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod* 2012; 27: 1231-1237
233. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 2017; 108: 407-415.e411
234. Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. *Fertil Steril* 2021; 115: 1091-1101
235. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018; 33: 2222-2231
236. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30: 465-493
237. 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. *Hum Reprod* 2014; 29: 2794-2801
238. 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. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31: 241-247
239. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, Vanderpoel S, Racowsky C. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 139-155
240. Sheshpari S, Shahnazi M, Mobarak H, Ahmadian S, Bedate AM, Nariman-Saleh-Fam Z, Nouri M, Rahbarghazi R, Mahdipour M. Ovarian function and reproductive outcome after ovarian tissue transplantation: a systematic review. *J Transl Med* 2019; 17: 396
241. B ND, Elfaki N, Fraser K, Petrie A, Jones BP, Saso S, Hardiman PJ, Getreu N. A comparison of fertility preservation outcomes in patients who froze oocytes, embryos, or ovarian tissue for medically indicated circumstances: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2022; 117: 1266-1276
242. Fraison E, Huberlant S, Labrune E, Cavalieri M, Montagut M, Brugnon F, Courbiere B. Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod* 2023; 38: 489-502
243. Eijkenboom L, Saedt E, Zietse C, Braat D, Beerendonk C, Peek R. Strategies to safely use cryopreserved ovarian tissue to restore fertility after cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2022; 45: 763-778
244. Lotz L, Bender-Liebenthron J, Dittrich R, Häberle L, Beckmann MW, Germeyer A, Korell M, Sänger N, Kruessel JS, von Wolff M. Determinants of transplantation success with cryopreserved ovarian tissue: data from 196 women of the FertiPROTEKT network. *Hum Reprod* 2022; 37: 2787-2796
245. Dolmans MM, Hossay C, Nguyen TYT, Poirot C. Fertility Preservation: How to Preserve Ovarian Function in Children, Adolescents and Adults. *J Clin Med* 2021; 10
246. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, van der Ven K, van der Ven HH, Liebenthron J, Korell M, Frambach T, Sutterlin M, Schwab R, Seitz S, Muller A, von Wolff M, Haberlin F, Henes M, Winkler-Crepaz K, Krussel JS, Germeyer A, Toth B. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 188-196

247. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, Oppelt PG, Findeklee S, Hildebrandt T, Heusinger K, Cupisti S, Muller A. Operative techniques and complications of extraction and transplantation of ovarian tissue: the Erlangen experience. *Archives of gynecology and obstetrics* 2017; 295: 1033-1039
248. Beckmann MW, Dittrich R, Findeklee S, Lotz L. Surgical Aspects of Ovarian Tissue Removal and Ovarian Tissue Transplantation for Fertility Preservation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: 1057-1064
249. Vilela JMV, Dolmans MM, Amorim CA. Ovarian tissue transportation: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2021; 42: 351-365
250. Behl S, Joshi VB, Larson NB, Young MC, Bilal M, Walker DL, Khan Z, Granberg CF, Chattha A, Zhao Y. Vitrification versus slow freezing of human ovarian tissue: a systematic review and meta-analysis of histological outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2023; 40: 455-464
251. Beckmann MW, Lotz L, Toth B, Baston-Büst DM, Fehm T, Frambach T, Germeyer A, Goeckenjan M, Häberlin F, Henes M, Hirchenhain J, Hübner S, Korell M, Krüssel JS, Müller A, Reinsberg J, Schwab R, Seitz S, Sütterlin M, van der Ven H, van der Ven K, Winkler-Crepaz K, Wimberger P, von Wolff M, Liebenthron J, Dittrich R. Concept Paper on the Technique of Cryopreservation, Removal and Transplantation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 53-62
252. von Wolff M, Dittrich R, Stute P. Transplantation of ovarian tissue to postpone menopause - is it really more advantageous for women's health than menopause hormone therapy? *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 827
253. Dittrich R, Hackl J, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Pregnancies and live births after 20 transplants of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertility and sterility* 2015; 103: 462-468
254. 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. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 305-314
255. Xie B, Li J, Huang Y, Hang F, Hu Q, Yu J, Qin A. Assessing the impact of transplant site on ovarian tissue transplantation: a single-arm meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2023; 21: 120
256. Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 58-64
257. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, Liebenthron J, Pellicer A, Donnez J, Andersen CY. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021; 115: 1102-1115
258. Andersen CY, Silber SJ, Bergholdt SH, Jorgensen JS, Ernst E. Long-term duration of function of ovarian tissue transplants: case reports. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 128-132
259. 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. *Fertil Steril* 2013; 99: 1503-1513
260. Dolmans MM, Masciangelo R. Risk of transplanting malignant cells in cryopreserved ovarian tissue. *Minerva Ginecol* 2018; 70: 436-443
261. Sönmezler M, Şükür YE, Saçıntı KG, Özkanukçu S, Kankaya D, Atabekoğlu CS, Cengiz Seval G, Oktay KH. Safety of ovarian cryopreservation and transplantation in patients with acute leukemia: a case series. *Am J Obstet Gynecol* 2024; 230: 79.e71-79.e10
262. 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. *Fertil Steril* 2010; 93: 2429-2430

263. 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 & fertilité* 2001; 29: 308-315
264. 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. *Fertil Steril* 2011; 95: 2612-2614 e2611
265. 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
266. Masciangelo R, Bosisio C, Donnez J, Amorim CA, Dolmans MM. Safety of ovarian tissue transplantation in patients with borderline ovarian tumors. *Hum Reprod* 2018; 33: 212-219
267. 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. *Hum Reprod* 2010; 25: 1708-1712
268. Greve T, Wielenga VT, Grauslund M, Sørensen 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. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1932-1938
269. Brännström M, Racowsky C, Richards EG, Flyckt R, Stillman RJ, O'Brien JE, Ryan GL, de Ziegler D. Absolute uterine infertility a cornelian dilemma: uterine transplantation or surrogacy? *Fertil Steril* 2023; 119: 918-929
270. 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
271. 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 : RB&E* 2013; 11: 19
272. Puy V, Dupeux M, Mayeur A, Grynberg M, Benoit A, Bendayan M, Zhegari F, Hesters L, Gallot V, Prevot S, Frydman N, Sonigo C. Ovarian tissue cryopreservation can be combined simultaneously with oocyte retrieval after controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2023; 38: 860-871
273. 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. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 427-435
274. Hourvitz A, Yerushalmi GM, Maman E, Raanani H, Elizur S, Brengauz M, Orvieto R, Dor J, Meirow D. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield. *Reproductive biomedicine online* 2015; 31: 497-505
275. 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
276. 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
277. 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
278. 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

279. Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertil Steril* 2013; 100: 1203-1209
280. Kliesch S, Behre HM, Jurgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Medical and pediatric oncology* 1996; 26: 20-27
281. 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
282. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, Drouineaud V, Szerman E, Koscienski I, Eustache F, Saïas-Magnan J, Papaxanthos-Roche A, Cabry-Goubet R, Brugnon 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
283. Magelssen H, Haugen TB, von During 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
284. Keck C, Nieschlag E. [Cryopreservation of sperm as fertility reserve for oncologic patients]. *Der Internist* 1993; 34: 775-780
285. 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
286. Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohl DA, Sonksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 162-172
287. 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
288. 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
289. Hagenäs I, Jørgensen N, Rechnitzer 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
290. 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
291. [Anonym]. Hintergrund. In WHO Laborhandbuch: zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012:1-4
292. Organization WH. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. , Geneva. 2010, DOI:
293. 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
294. 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
295. 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

296. 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
297. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelman-Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update 2019; 25: 733-757
298. Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM, Carvalho JF, Schlegel PN. Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia-the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. Human reproduction update 2020; 26: 603-605
299. Ochsenkühn, Kamischke, Nieschlag. Imipramine for successful treatment of retrograde ejaculation caused by retroperitoneal surgery. International Journal of Andrology 1999; 22: 173-177
300. Safarinejad MR. Midodrine for the treatment of organic anejaculation but not spinal cord injury: a prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical study. International journal of impotence research 2009; 21: 213-220
301. 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
302. 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
303. Duffin K, Neuhaus N, Andersen CY, Barraud-Lange V, Braye A, Eguizabal C, Feraille A, Ginsberg JP, Gook D, Goossens E, Jahnukainen K, Jayasinghe Y, Keros V, Kliesch S, Lane S, Mulder CL, Orwig KE, van Pelt AMM, Poirot C, Rimmer MP, Rives N, Sadri-Ardekani H, Safrai M, Schlatt S, Stukenborg JB, van de Wetering MD, Wyns C, Mitchell RT. A 20-year overview of fertility preservation in boys: new insights gained through a comprehensive international survey. Human reproduction open 2024; 2024: hoae010
304. Kliesch S. Hodentumor: Survivorship und Langzeittoxizität. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth MP, Hrsg. Die Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020:1-11
305. 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
306. 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
307. Carmely A, Meirow D, Peretz A, Albeck M, Bartov B, Sredni B. Protective effect of the immunomodulator AS101 against cyclophosphamide-induced testicular damage in mice. Human Reproduction 2009; 24: 1322-1329
308. Duffin K, Neuhaus N, Andersen CY, Barraud-Lange V, Braye A, Eguizabal C, Feraille A, Ginsberg JP, Gook D, Goossens E, Jahnukainen K, Jayasinghe Y, Keros V, Kliesch S, Lane S, Mulder CL, Orwig KE, van Pelt AMM, Poirot C, Rimmer MP, Rives N, Sadri-Ardekani H, Safrai M, Schlatt S, Stukenborg JB, van de Wetering MD, Wyns C, Mitchell RT. A 20-year overview of fertility preservation in boys: new insights gained through a comprehensive international survey. Human reproduction open 2024; 2024

309. 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
310. Schlatt S, Kliesch S. Male fertility protection. *Gynäkologische Endokrinologie* 2012; 10: 91-97
311. 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
312. 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
313. 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
314. Kliesch S. Androprotect and prospects for fertility treatment. *Der Urologe* 2016; 55: 898-903
315. Jahnukainen K, Ehmcke J, Nurmiö 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
316. 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
317. 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
318. 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
319. 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
320. Fayomi AP, Peters K, Sukhwani M, Valli-Pulaski H, Shetty G, Meistrich ML, Houser L, Robertson N, Roberts V, Ramsey C, Hanna C, Hennebold JD, Dobrinski I, Orwig KE. Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring. *Science (New York, NY)* 2019; 363: 1314-1319
321. Neuhaus N, Schlatt S. Stem cell-based options to preserve male fertility. *Science (New York, NY)* 2019; 363: 1283-1284
322. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, Jemal A, Siegel RL. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72: 524-541
323. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, 21.04.2024) hwl-odlmaa. DOI:
324. Chen HL, Zhou MQ, Tian W, Meng KX, He HF. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLoS One* 2016; 11: e0165409
325. Anderson RA, Cameron D, Clatot F, Demeestere I, Lambertini M, Nelson SM, Peccatori F. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2022; 28: 417-434
326. Speller B, Metcalfe K, Kennedy ED, Facey M, Greenblatt E, Scheer AS, Warner E, Joy AA, Wright FC, Baxter NN. The "Begin Exploring Fertility Options, Risks and Expectations" (BEFORE) decision

- aid: development and alpha testing of a fertility tool for premenopausal breast cancer patients. *BMC Med Inform Decis Mak* 2019; 19: 203
327. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, Boutros A, Spagnolo F, Razeti MG, Favero D, Spinaci S, Condorelli M, Massarotti C, Goldrat O, Del Mastro L, Demeestere I, Lambertini M. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2022; 37: 954-968
328. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, Bernstein Molho R, Hilbers F, Pogoda K, Carrasco E, Punie K, Bajpai J, Ignatiadis M, Moore HCF, Phillips KA, Toss A, Rousset-Jablonski C, Peccatori FA, Renaud T, Ferrari A, Paluch-Shimon S, Fruscio R, Cui W, Wong SM, Vernieri C, Ruddy KJ, Dieci MV, Matikas A, Rozenblit M, Villarreal-Garza C, De Marchis L, Del Mastro L, Puglisi F, Del Pilar Estevez-Diz M, Rodriguez-Wallberg KA, Mrinakova B, Meister S, Livraghi L, Clatot F, Yerushalmi R, De Angelis C, Sánchez-Bayona R, Meattini I, Cichowska-Cwalinska N, Berlière M, Salama M, De Giorgi U, Sonnenblick A, Chiodi C, Lee YJ, Maria C, Azim HA, Jr., Boni L, Partridge AH. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *Jama* 2024; 331: 49-59
329. D'Ambrosio V, Vena F, Di Mascio D, Faralli I, Musacchio L, Boccherini C, Brunelli R, Piccioni MG, Benedetti Panici P, Giancotti A. Obstetrical outcomes in women with history of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 178: 485-492
330. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Michelini G, Cardoso MJ, Curigliano G, Gelmon KA, Gentilini O, Harbeck N, Kaufman B, Kim SB, Liu Q, Merschdorf J, Poortmans P, Pruneri G, Senkus E, Sirohi B, Spanic T, Sulosaari V, Peccatori F, Pagani O. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 2022; 33: 1097-1118
331. Kabirian R, Franzoi MA, Havas J, Coutant C, Tredan O, Levy C, Cottu P, Dhaini Mérimèche A, Guillermet S, Ferrero JM, Giacchetti S, Petit T, Dalenc F, Rouanet P, Everhard S, Martin AL, Pistilli B, Lambertini M, Vaz-Luis I, Di Meglio A. Chemotherapy-Related Amenorrhea and Quality of Life Among Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2343910
332. Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2016; 55: 664-670
333. Anderson RA, Kelsey TW, Perdrix A, Olympios N, Duhamel O, Lambertini M, Clatot F. Diagnostic and predictive accuracy of anti-mullerian hormone for ovarian function after chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 192: 273-282
334. Bhurosy T, Niu Z, Heckman CJ. Breastfeeding is Possible: A Systematic Review on the Feasibility and Challenges of Breastfeeding Among Breast Cancer Survivors of Reproductive Age. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 3723-3735
335. Sarrade T, Allodji R, Ghannam Y, Auzac G, Everhard S, Kirova Y, Peignaux K, Guilbert P, Pasquier D, Racadot S, Bourgier C, Ducornet S, André F, De Vathaire F, Rivera S. CANTO-RT: One of the Largest Prospective Multicenter Cohort of Early Breast Cancer Patients Treated with Radiotherapy including Full DICOM RT Data. *Cancers (Basel)* 2023; 15
336. Kim HJ, Noh WC, Nam SJ, Park BW, Lee ES, Im SA, Jung YS, Yoon JH, Kang SS, Park KH, Lee SJ, Jeong J, Lee MH, Cho SH, Kim SY, Kim HA, Han SH, Han W, Hur MH, Kim S, Ahn SH. Five-year changes in ovarian function restoration in premenopausal patients with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: An ASTRRA study report. *Eur J Cancer* 2021; 151: 190-200
337. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Amant F, Wyns C, Stukenborg J-B, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, Wolff M, Anderson RA, Jordan K. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice

- Guidelines. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2020, DOI:
338. Chen CN, Chang LT, Chen CH, Tam KW. Fertility preservation for women with breast cancer before chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2022; 44: 357-369
339. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of fertility treatments in BRCA1/2 mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. Arch Gynecol Obstet 2020; 302: 715-720
340. Cordeiro Mitchell CN, McGuinness B, Fine E, Kearns WG, Christianson MS, Segars J, Pastore LM. Navigating the body of literature assessing BRCA1/2 mutations and markers of ovarian function: a systematic review and meta-analysis. Journal of assisted reproduction and genetics 2020; 37: 1037-1055
341. Liu X, Yue J, Pervaiz R, Zhang H, Wang L. Association between fertility treatments and breast cancer risk in women with a family history or BRCA mutations: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 986477
342. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, Domchek SM, Evans DG, Fischerova D, Harbeck N, Kuhl C, Lemley B, Levy-Lahad E, Lambertini M, Ledermann JA, Loibl S, Phillips KA, Paluch-Shimon S. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol 2023; 34: 33-47
343. Boutas I, Kontogeorgi A, Koufopoulos N, Dimas DT, Sitara K, Kalantaridou SN, Dimitrakakis C. Breast Cancer and Fertility Preservation in Young Female Patients: A Systematic Review of the Literature. Clin Pract 2023; 13: 1413-1426
344. 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. Fertil Steril 2011; 95: 2158-2161
345. Rodríguez-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 6: 1493-1502.e1491-1492
346. Schallmoser A, Einenkel R, Färber C, Hüren V, Pougin A, Emrich N, John J, Sänger N. Cryostorage of human ovarian tissue: evaluating the storage and disposal pattern over a 22-year period in 2475 patients. Reprod Biomed Online 2023; 47: 103239
347. Regan MM, Walley BA, Francis PA, Fleming GF, Láng I, Gómez HL, Colleoni M, Tondini C, Pinotti G, Salim M, Spazzapan S, Parmar V, Ruhstaller T, Abdi EA, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A, Pagani O. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT. Ann Oncol 2017; 28: 2225-2232
348. 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
349. 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
350. Conklin CM, Longacre TA. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. Adv Anat Pathol 2014; 21: 383-393
351. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. In: 2014
352. Dondi G, Porcu E, De Palma A, Damiano G, De Crescenzo E, Cipriani L, Dirodi M, Ravagnini G, De Leo A, Nannini M, Ferioli M, Morganti AG, Pantaleo MA, De Iaco P, Perrone AM. Uterine

- Preservation Treatments in Sarcomas: Oncological Problems and Reproductive Results: A Systematic Review. *Cancers* 2021; 13: 5808
353. Piątek S, Szymusik I, Dańska-Bidzińska A, Ołtarzewski M, Trojan G, Bidziński M. Fertility-Sparing Management May Be Considered in Young Women with Uterine Sarcoma. *J Clin Med* 2022; 11
354. Denschlag D, Ackermann S, Battista MJ, Cremer W, Egerer G, Follmann M, Haas H, Harter P, Hettmer S, Horn LC, Juhasz-Boess I, Kast K, Köhler G, Kröncke T, Lindel K, Mallmann P, Meyer-Steinacker R, Mustea A, Petru E, Reichardt P, Schmidt D, Strauss HG, Tempfer C, Thiel F, Ulrich U, Vogl T, Vordermark D, Gass P, Beckmann MW. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015/074, February 2019). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1043-1060
355. Lautz TB, Martelli H, Fuchs J, Chargari C, Smeulders N, Granberg CF, Wolden SL, Sparber-Sauer M, Hawkins DS, Bisogno G, Koscielniak E, Rodeberg DA, Seitz G. Local treatment of rhabdomyosarcoma of the female genital tract: Expert consensus from the Children's Oncology Group, the European Soft-Tissue Sarcoma Group, and the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. *Pediatric Blood & Cancer* 2020; 70
356. Raciborska A, Bilska K, Filipi 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 & cancer* 2014, DOI: 10.1002/pbc.25304
357. 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. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 367-374
358. Hoekman EJ, Smit VT, Fleming TP, Louwe LA, Fleuren GJ, Hilders CG. Searching for metastases in ovarian tissue before autotransplantation: a tailor-made approach. *Fertil Steril* 2015; 103: 469-477
359. 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 Oncol* 2014; 10: 277-283
360. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg* 2004; 28: 558-562
361. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1695-1698
362. Cerck A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, El Dika IH, Segal N, Shcherba M, Sugarman R, Stadler Z, Yaeger R, Smith JJ, Rousseau B, Argiles G, Patel M, Desai A, Saltz LB, Widmar M, Iyer K, Zhang J, Gianino N, Crane C, Romesser PB, Pappou EP, Paty P, Garcia-Aguilar J, Gonen M, Gollub M, Weiser MR, Schalper KA, Diaz LA, Jr. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 2363-2376
363. Rogers JE, Woodard TL, Gonzalez GM, Dasari A, Johnson B, Morris VK, Kee B, Vilar E, Nancy You Y, Chang GJ, Bednarski B, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C. Colorectal cancer during pregnancy or postpartum: Case series and literature review. *Obstetric medicine* 2022; 15: 118-124
364. Kocián P, de Haan J, Cardonick EH, Uzan C, Lok CAR, Fruscio R, Halaska MJ, Amant F. Management and outcome of colorectal cancer during pregnancy: report of 41 cases. *Acta Chir Belg* 2019; 119: 166-175
365. Rogers JE, Dasari A, Eng C. The Treatment of Colorectal Cancer During Pregnancy: Cytotoxic Chemotherapy and Targeted Therapy Challenges. *The oncologist* 2016; 21: 563-570
366. Pellino G, Simillis C, Kontovounisios C, Baird DL, Nikolaou S, Warren O, Tekkis PP, Rasheed S. Colorectal cancer diagnosed during pregnancy: systematic review and treatment pathways. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 743-753

367. Samadder NJ, Smith KR, Wong J, Burt RW, Curtin K. Colorectal cancer in the setting of pregnancy and familial risk. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 1559-1566
368. Cao Y, Zhao S, Bexelius TS, Söderling J, Shi M, Roelstraete B, Warner BB, Stephansson O, Ludvigsson JF. Pregnancy and neonatal outcomes among women with early-onset colorectal cancer: a nationwide case-control study. *EClinicalMedicine* 2023; 59: 101963
369. Haggar F, Pereira G, Preen D, Woods J, Martel G, Boushey R, Mamazza J, Einarsdottir K. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies following colorectal cancer. *Surg Endosc* 2013; 27: 2327-2336
370. Lea AW. Pregnancy following radical operation for rectal carcinoma. *Trans Pac Coast Obstet Gynecol Soc* 1971; 39: 77-83
371. Al-Ibrahim A, Parrish J, Dunn E, Swallow C, Maxwell C. Pregnancy and maternal outcomes in women with prior or current gastrointestinal malignancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 34-41
372. 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
373. 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. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 31-34
374. Strong M, Peche W, Scaife C. Incidence of fertility counseling of women of child-bearing age before treatment for colorectal cancer. *Am J Surg* 2007; 194: 765-767; discussion 767-768
375. Andrikopoulou A, Korakiti AM, Apostolidou K, Dimopoulos MA, Zagouri F. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: a case series. *ESMO Open* 2021; 6: 100262
376. Garutti M, Lambertini M, Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open* 2021; 6: 100276
377. O'Neill MT, Ni Dhonnchu T, Brannigan AE. Topic update: effects of colorectal cancer treatments on female fertility and potential methods for fertility preservation. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 363-369
378. 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. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1111-1115
379. [Anonym]. !!! INVALID CITATION !!!, DOI:
380. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Langversion 1.2, 2020, AWMF Registernummer: 081/004OL,, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/> Za. DOI:
381. Köhler C, Marnitz S, Biel P, Cordes T. Successful Delivery in a 39-Year-Old Patient with Anal Cancer after Fertility-Preserving Surgery Followed by Primary Chemoradiation and Low Anti-Mullerian Hormone Level. *Oncology* 2016; 91: 295-298
382. Maggen C, Lok CA, Cardonick E, van Gerwen M, Ottevanger PB, Boere IA, Koskas M, Halaska MJ, Fruscio R, Gziri MM, Witteveen PO, Van Calsteren K, Amant F. Gastric cancer during pregnancy: A report on 13 cases and review of the literature with focus on chemotherapy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 79-88
383. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> (abgerufen am: 21.04.2024). DOI:

384. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78: 92-93
385. Hirsch D, Yackobovitch-Gavan M, Lazar L. Infertility and Pregnancy Rates in Female Thyroid Cancer Survivors: A Retrospective Cohort Study Using Health Care Administrative Data from Israel. *Thyroid* 2023; 33: 456-463
386. Albano D, Bertagna F, Panarotto MB, Giubbini R. Early and late adverse effects of radioiodine for pediatric differentiated thyroid cancer. *Pediatric blood & cancer* 2017; 64
387. Weir HK, Marrett LD, Cokkinides V, Barnholtz-Sloan J, Patel P, Tai E, Jemal A, Li J, Kim J, Ekwueme DU. Melanoma in adolescents and young adults (ages 15-39 years): United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: S38-49
388. Filippi F, Serra N, Vigano P, Boeri L, Cimminiello C, Di Guardo L, Somigliana E, Del Vecchio M. Fertility preservation for patients with melanoma. *Melanoma Res* 2022; 32: 303-308
389. van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Simons AH, Kluin-Nelemans HC. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2010; 28: 168-179
390. 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, 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
391. 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 Oncol* 2013; 31: 72-78
392. Biasoli I, Falorio S, Luminari S, Spector N, Federico M. Fertility in female survivors of Hodgkin's lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34: 48-53
393. Leader A, Lishner M, Michaeli J, Revel A. Fertility considerations and preservation in haematological oncology patients undergoing treatment. *British journal of haematology* 2011; 153: 291-308
394. 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. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1087-1093
395. 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. *Am J Hematol* 2012; 87: 32-36
396. Demeestere I, Racape J, Dechene J, Dupuis J, Morschhauser F, De Wilde V, Lazarovici J, Ghesquieres H, Touati M, Sibon D, Alexis M, Gac AC, Moatti H, Virelizier E, Maisonneuve H, Pranger D, Houot R, Fornecker LM, Tempescul A, André M, Casasnovas RO. Gonadal Function Recovery in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With a PET-Adapted Regimen: Prospective Analysis of a Randomized Phase III Trial (AHL2011). *J Clin Oncol* 2021; 39: 3251-3260
397. Decanter C, Delepine J, Behal H, Manier S, Bruno B, Barbatti M, Robin C, Labreuche J, Morschhauser F, Pigny P. Longitudinal study of AMH variations in 122 Adolescents and Young Adults (AYA) and non-AYA lymphoma patients to evaluate the chemo-induced ovarian toxicity to further personalise fertility preservation counselling. *Hum Reprod* 2021; 36: 2743-2752
398. 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

399. Jadoul P, Kim SS. Fertility considerations in young women with hematological malignancies. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2012; 29: 479-487
400. Committee IP, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C, Hovatta O, Wallace H, Meirow 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
401. 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. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 623-627
402. Meissner J, Tichy D, Katzke V, Kühn T, Dietrich S, Schmitt T, Ziepert M, Kuhnt E, Rixecker T, Zorn M, Witzens-Harig M, Pfreundschuh M, Ho AD. Long-term ovarian function in women treated with CHOP or CHOP plus etoposide for aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2015; 26: 1771-1776
403. 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
404. Gharwan H, Lai C, Grant C, Dunleavy K, Steinberg SM, Shovlin M, Fojo T, Wilson WH. Female fertility following dose-adjusted EPOCH-R chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 1616-1624
405. Jadoul P, Anckaert E, Dewandeleer A, Steffens M, Dolmans MM, Vermeylen 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. *Fertil Steril* 2011; 96: 126-133.e123
406. Entrop JP, Weibull CE, Smedby KE, Jakobsen LH, Øvlisen AK, Glimelius I, Marklund A, Larsen TS, Holte H, Fosså A, Smeland KB, El-Galaly TC, Eloranta S. Reproduction patterns among non-Hodgkin lymphoma survivors by subtype in Sweden, Denmark and Norway: A population-based matched cohort study. *Br J Haematol* 2023; 202: 785-795
407. 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
408. 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
409. 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
410. Meirow 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
411. 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
412. 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

413. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Dembylle D, Dolmans M-M. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human reproduction update* 2006; 12: 519-535
414. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril* 2010; 93: 762-768
415. 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
416. 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 & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2011; 51: 268-275
417. 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
418. Bittinger SE, Nazaretian SP, Gook DA, Parmar C, Harrup RA, Stern CJ. Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. *Fertil Steril* 2011; 95: 803.e803-806
419. 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
420. Brydoy M, Fossa SD, Dahl O, Bjoro T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2007; 46: 480-489
421. Elitzur S, Frank S, Goshen-Lago T, Barzilai-Birenboim S, Gilad G, Avrahami G, Goldberg T, Litichever N, Masarwa A, Oron G, Yaniv I, Israeli S, Ben-Aharon I. Long-term ovarian reserve and fertility outcomes in female survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021; 62: 2211-2218
422. 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 & cancer* 2004; 42: 589-597
423. 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
424. 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
425. 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. *Fertil Steril* 2010; 94: 2186-2190
426. Schmidt KT, Andersen CY. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2012; 29: 473-477
427. Arad-Cohen N, Zeller B, Abrahamsson J, Fernandez Navarro JM, Cheuk D, Palmu S, Costa V, De Moerloose B, Hasle H, Jahnukainen K, Pronk CJ, Gíslí Jónsson Ó, Kovalova Z, Lausen B, Munthe-Kaas M, Noren-Nyström U, Palle J, Pasauliene R, Saks K, Kaspers GJ. Supportive care in pediatric acute myeloid leukemia: Expert-based recommendations of the NOPHO-DB-SHIP consortium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22: 1183-1196
428. Singh C, Saini M, Jain A, Lad DP, Prakash G, Khadwal AR, Naseem S, Malhotra P. Fertility and Parenthood in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia Treated with Arsenic Trioxide and All-Trans Retinoic Acid. *Blood* 2023; 142: 5177-5177

429. 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 & oncology* 2009; 2: 42
430. 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 & myeloma* 2009; 9: 324-327
431. Robertson HF, Buckton MJ, Aupperley JF. Managing women of childbearing age with chronic myeloid leukemia: safety and treatment considerations. *Expert Rev Hematol* 2023; 16: 325-332
432. 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, Sorror 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
433. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, Van Lint MT, Powles R, Jackson G, Hinterberger-Fischer M, Kolb HJ, Aupperley JF. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet (London, England)* 2001; 358: 271-276
434. 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
435. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, Holter W, Ehlert K, Keslova P, Lawitschka A, Jarisch A, Strauss G. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 271-276
436. 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
437. 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
438. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas-Magnan J, Melin M-C, Berthaut I, Barthélémy C, Daudin M, Sberman 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
439. Djaladat H, Burner E, Parikh PM, Beroukhim Kay D, Hays K. The Association Between Testis Cancer and Semen Abnormalities Before Orchiectomy: A Systematic Review. *Journal of adolescent and young adult oncology* 2014; 3: 153-159
440. 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
441. 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
442. 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
443. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des, Hodens L, 2019, AWMF-Registernummer: 043/049OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (abgerufen am: 21.04.2024). DOI:

444. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before and after orchietomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999; 161: 822-826
445. 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
446. Pang KH, Osman NI, Muneer A, Alnajjar HM. The relationship between testicular tumour characteristics and azoospermia: a systematic review. *International journal of impotence research* 2022; 34: 543-551
447. 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
448. 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
449. 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
450. 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). *APMIS* 2003; 111: 70-75
451. Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 239-245
452. 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
453. 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
454. 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
455. 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
456. 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
457. 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
458. 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
459. 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

460. Ochsenkuhn R, Kamischke A, Nieschlag E. Imipramine for successful treatment of retrograde ejaculation caused by retroperitoneal surgery. *Int J Androl* 1999; 22: 173-177
461. Spermon JR, Kiemeney LALM, Meuleman EJH, Ramos L, Wetzel AMM, Witjes JA. Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertility and Sterility*; 79: 1543-1549
462. 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
463. 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
464. 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
465. 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
466. 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
467. 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
468. 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
469. Rives N, Walschaerts M, Setif V, Hennebicq S, Saias J, Brugnon F, Auger J, Berthaut I, Szerman E, Daudin M, Bujan L. Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Étude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network. *Fertility and sterility* 2017; 107: 580-588.e581
470. Al-Jebari Y, Glimelius I, Berglund Nord C, Cohn-Cedermark G, Ståhl O, Tandstad T, Jensen A, Sagstuen Haugnes H, Daugaard G, Rylander L, Giwercman A. Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: A nationwide register study. *PLoS medicine* 2019; 16: e1002816
471. 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
472. 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
473. 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
474. Daniell HW, Tam EW. Testicular atrophy in therapeutic orchietomy specimens from men with prostate carcinoma: association with prior prostate bed radiation and older age. *Cancer* 1998; 83: 1174-1179
475. 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
476. 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

477. 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
478. 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
479. Tian En L, Brougham MFH, Wallace WHB, Mitchell RT. Impacts of platinum-based chemotherapy on subsequent testicular function and fertility in boys with cancer. *Human reproduction update* 2020; 26: 874-885
480. 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
481. 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
482. Stal J, Yi SY, Cohen-Cutler S, Gallagher P, Barzi A, Freyer DR, Milam JE, Lenz H-J, Miller KA. Fertility Preservation Discussions Between Young Adult Rectal Cancer Survivors and Their Providers: Sex-Specific Prevalence and Correlates. *The Oncologist* 2022; 27: 579-586
483. 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
484. 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
485. Pallotti F, Pelloni M, Faja F, Di Chiano S, Di Rocco A, Lenzi A, Lombardo F, Paoli D. Semen quality in non-Hodgkin lymphoma survivors: a monocentric retrospective study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2021; 36: 16-25
486. Farnetani G, Vannucci M, Fino MG, Cioppi F, Rosta V, Palma M, Tamburrino L, Vinci S, Casamonti E, Degl'Innocenti S, Spinelli M, Abrardo C, Marchiani S, Lotti F, Muratori M, Riera-Escamilla A, Krausz C. Severe sperm DNA fragmentation may persist for up to 3 years after cytotoxic therapy in patients affected by Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Human reproduction (Oxford, England)* 2024; 39: 496-503
487. Chatterjee R, Haines GA, Perera DM, Goldstone A, Morris ID. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Human reproduction (Oxford, England)* 2000; 15: 762-766
488. 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
489. 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
490. Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogeve L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Human reproduction (Oxford, England)* 2000; 15: 1985-1988
491. Paoli D, Rizzo F, Fiore G, Pallotti F, Pulsoni A, Annechini G, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens. *Human reproduction (Oxford, England)* 2016; 31: 263-272

492. 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
493. Amin MSA, Brunckhorst O, Scott C, Wrench D, Gleeson M, Kazmi M, Ahmed K. ABVD and BEACOPP regimens' effects on fertility in young males with Hodgkin lymphoma. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2021; 23: 1067-1077
494. 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
495. 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
496. 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.
497. Marmor D, Duyck F. Male reproductive potential after MOPP therapy for Hodgkin's disease: a long-term survey. *Andrologia* 1995; 27: 99-106
498. da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, Cundiff JH, Hagemeister 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
499. 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
500. 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
501. Lehmann V, Vlooswijk C, van der Graaf WTA, Bijlsma R, Kaal SEJ, Kerst JM, Tromp JM, Bos M, van der Hulle T, Lalising RI, Nuver J, Kouwenhoven MCM, Lok CAR, Beerendonk CCM, Dinkelmann-Smit M, Husson O. Pre-treatment fertility preservation and post-treatment reproduction in long-term survivors of adolescent and young adult (AYA) cancer. *Journal of cancer survivorship : research and practice* 2024, DOI: 10.1007/s11764-024-01538-x
502. Korte E, Schilling R, Balcerik M, Byrne J, Dirksen U, Herrmann G, Kepak T, Klco-Brosius S, Kruseova J, Kunstreich M, Langer T, Panasiuk A, Stefanowicz J, Strauß G, Wiegele K, Borgmann-Staudt A. Fertility-Related Wishes and Concerns of Adolescent Cancer Patients and Their Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2020; 9: 55-62
503. Barnbrock A, Hamann F, Salzmann-Manrique E, Rohm T, Lange S, Bader P, Jarisch A. Look at the future -perceptions of fertility counseling and decision-making among adolescents and their parents in the context of hematopoietic stem cell transplantation-experience of one major center for pediatric stem cell transplantation. *Front Pediatr* 2023; 11: 1249558
504. 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
505. 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
506. Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, Muller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil T, Henze G, Borgmann-Staudt A. Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence. *Klin Padiatr* 2010; 222: 145-149
507. Balcerk M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Dtsch Arztbl Int* 2012; 109: 126-131
508. Pfitzer C, Orawa H, Balcerk M, Langer T, Dirksen U, Keslova P, Zubarovskaya N, Schuster FR, Jarisch A, Strauss G, Borgmann-Staudt A. Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 135-142
509. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209-218
510. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerk M, Holzhausen S, Muller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 2071-2078
511. 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. *J Cancer Surviv* 2014; 8: 437-447
512. 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
513. Denzer C, Brabant, G., Brämswig, J., Dörfel, W., Dörr, H.-G., Hauffa, B.P., 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. In; 2014
514. Koustenis E, Pfitzer C, Balcerk 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. *Klin Padiatr* 2013; 225: 320-324
515. H.-G. Dörr GS-S, S. Heger. AWMF S1-Leitlinie (027/026) Pubertas praecox. In; 2011
516. B.P. Hauffa GS-S. AWMF S1-Leitlinie (027/025) Pubertas tarda und Hypogonadismus. In; 2011
517. Wessel T, Balcerk 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. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 108-114
518. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl* 2002; 25: 269-276
519. 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2239-2247
520. Borgmann-Staudt A, Michael S, Sommerhaeuser G, Fernández-González MJ, Friedrich LA, Klco-Brosius S, Kepak T, Kruseova J, Michel G, Panasiuk A, Schmidt S, Lotz L, Balcerk M. The Use of Assisted Reproductive Technology by European Childhood Cancer Survivors. *Curr Oncol* 2022; 29: 5748-5762

521. 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
522. 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. *Clin Genet* 2009; 75: 50-56
523. 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. *Int J Cancer* 2010; 127: 2879-2887
524. medizinische RdGBzKvE-oSoKse, (Kryo-RL) MwkT. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2970/2022-08-18_Kryo-RL.pdf. Abgerufen am 24.07.2024, DOI:
525. Borgmann-Staudt A, Balcerk, M., Jantke, A., Hinz, S. AMWF S1-Leitlinie (025/034) Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie imKindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten. In; 2015
526. Kamiyama R, Funata N. A study of leukemic cell infiltration in the testis and ovary. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 1976; 23: 203-210
527. Reid H, Marsden HB. Gonadal infiltration in children with leukaemia and lymphoma. *J Clin Pathol* 1980; 33: 722-729
528. Somjee S, Kurkure PA, Chinoy RF, Deshpande RK, Advani SH. Metastatic ovarian neuroblastoma: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16: 459-462
529. Young RH, Kozakewich HP, Scully RE. Metastatic ovarian tumors in children: a report of 14 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 8-19
530. 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. *J Pediatr Oncol Nurs* 1995; 12: 71-79
531. Yang EH, Strohl HB, Su HI. Fertility preservation before and after cancer treatment in children, adolescents, and young adults. *Cancer* 2024; 130: 344-355
532. Takeuchi E, Shimizu M, Miyata K, Shimizu R, Matsunaga N, Moroi N, Fujisawa D, Mimura M, Kato M. A Content Analysis of Multidimensional Support Needs Regarding Fertility Among Cancer Patients: How Can Nonphysician Health Care Providers Support? *J Adolesc Young Adult Oncol* 2019; 8: 205-211
533. Vogt KS, Hughes J, Wilkinson A, Mahmoodi N, Skull J, Wood H, McDougall S, Slade P, Greenfield DM, Pacey A, Ledger W, Jones GL. Preserving fertility in women with cancer (PreFer): Decision-making and patient-reported outcomes in women offered egg and embryo freezing prior to cancer treatment. *Psychooncology* 2018; 27: 2725-2732
534. La Rosa VL, Shah M, Kahramanoglu I, Cerentini TM, Ciebiera M, Lin LT, Dirnfeld M, Minona P, Tesarik J. Quality of life and fertility preservation counseling for women with gynecological cancer: an integrated psychological and clinical perspective. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2020; 41: 86-92
535. Logan S, Anazodo A. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 583-597
536. Logan S, Perz J, Ussher JM, Peate M, Anazodo A. A systematic review of patient oncofertility support needs in reproductive cancer patients aged 14 to 45 years of age. *Psychooncology* 2018; 27: 401-409
537. Anazodo A, Laws P, Logan S, Saunders C, Travaglia J, Gerstl B, Bradford N, Cohn R, Birdsall M, Barr R, Suzuki N, Takae S, Marinho R, Xiao S, Qiong-Hua C, Mahajan N, Patil M, Gunasheela D, Smith K, Sender L, Melo C, Almeida-Santos T, Salama M, Appiah L, Su I, Lane S, Woodruff TK, Pacey A, Anderson RA, Shenfield F, Ledger W, Sullivan E. How can we improve oncofertility care for

- patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care. *Hum Reprod Update* 2019; 25: 159-179
538. Chiavari L, Gandini S, Feroce I, Guerrieri-Gonzaga A, Russell-Edu W, Bonanni B, Peccatori FA. Difficult choices for young patients with cancer: the supportive role of decisional counseling. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3555-3562
539. Greenwood EA, Pasch LA, Hastie J, Cedars MI, Huddleston HG. To freeze or not to freeze: decision regret and satisfaction following elective oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2018; 109: 1097-1104.e1091
540. O'Hea EL, Monahan BR, Cutillo A, Person SD, Grissom G, Boudreaux ED. Predictors of psychological distress and interest in mental health services in individuals with cancer. *J Health Psychol* 2016; 21: 1145-1156
541. Lawson AK, Klock SC, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron J, Smith KN, Kazer RR. Prospective study of depression and anxiety in female fertility preservation and infertility patients. *Fertil Steril* 2014; 102: 1377-1384
542. de Kermadec E, Zheng Y, Rosenberg S, Ruddy KJ, Ligibel JA, Emmons KM, Partridge AH. Fertility concerns and treatment decision-making among national sample of young women with breast cancer. *Cancer Med* 2023; 13
543. Swain M, Miller M, Cannella C, Daviskiba S. Disparities in fertility preservation among patients diagnosed with female breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2023; 40: 2843-2849
544. 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? *Reprod Biomed Online* 2013; 27: 96-103
545. Urech C, Tschudin S. Fertilitätsprotektion bei Krebspatientinnen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2012; 10: 116-120
546. 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
547. Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: Preparing people for change, 2nd ed. New York, NY, US: The Guilford Press; 2002
548. Bieber C, Gschwendtner K, Müller N, Eich W. Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) – Patient und Arzt als Team. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 2016; 66: 195-207
549. Ehrbar V, Urech C, Rochlitz C, Zanetti Dällenbach R, Moffat R, Stiller R, Germeyer A, Nawroth F, Dangel A, Findeklee S, Tschudin S. Randomized controlled trial on the effect of an online decision aid for young female cancer patients regarding fertility preservation. *Hum Reprod* 2019; 34: 1726-1734
550. Allison KR, Patterson P, Ussher JM, McDonald FEJ, Perz J. Evaluating Maybe Later Baby, a Fertility Information Resource for Adolescents and Young Adults Diagnosed with Cancer: A Randomized, Controlled Pilot Study. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2023; 12: 101-109
551. [Anonym]. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005; 83: 1622-1628
552. Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 587-597
553. [Anonym]. Taskforce 7: Ethical considerations for the cryopreservation of gametes and reproductive tissues for self use. *Hum Reprod* 2004; 19: 460-462
554. Lawson AK, Klock SC, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron J, Smith KN, Kazer RR. Psychological Counseling of Female Fertility Preservation Patients. *J Psychosoc Oncol* 2015; 33: 333-353
555. Hawkey A, Ussher JM, Perz J, Parton C. Talking but not always understanding: couple communication about infertility concerns after cancer. *BMC Public Health* 2021; 21: 161

556. Schover LR. Patient attitudes toward fertility preservation. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 281-284
557. Baysal Ö, 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. *Hum Reprod* 2015; 30: 1625-1634
558. Wyns C, Colienne 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. *Hum Reprod* 2015; 30: 2022-2030
559. Borgmann-Staudt A, Kunstreich M, Schilling R, Balcerik M, Dirksen U, Cario H, Kepakova K, Klco-Brosius S, Korte E, Kruseova J, Lackner H, Langer T, Roslan KM, Stefanowicz J, Strauß G, Byrne J. Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients. *Psychooncology* 2019; 28: 2218-2225
560. 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
561. Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, Braat DD, Nelen WL. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. *Hum Reprod* 2014; 29: 2228-2237
562. Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, Smith E, Skull J, Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update* 2017; 23: 433-457
563. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*: Oxford University Press; 2009
564. [Anonym]. Umwege zum eigenen Kind. In: Bockenheimer-Lucius G, Thorn P, Wendehorst C eds. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen; 2008
565. Dorfman CS, Stalls JM, Shelby RA, Arthur SS, Acharya K, Davidson B, Corbett C, Greenup RA. Impact of Financial Costs on Patients' Fertility Preservation Decisions: An Examination of Qualitative Data from Female Young Adults with Cancer and Oncology Providers. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2024, DOI: 10.1089/jayao.2023.0108
566. Richter D, Geue K, Matthes A, Berberich HJ, Alexander H, Strauss B, Brähler E. [Fertility and cancer -outlining of the issue]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2011; 61: 246-253
567. El Alaoui-Lasmaili K, Nguyen-Thi PL, Demogeot N, Lighezzolo-Alnot J, Gross MJ, Mansuy L, Chastagner P, Koscinski I. Fertility discussions and concerns in childhood cancer survivors, a systematic review for updated practice. *Cancer Med* 2023; 12: 6023-6039
568. Spaich K, Germeyer A. Schwanger werden nach Krebs – Chancen, Risiken und Unterstützungsmöglichkeiten? Conception after cancer—Chances, risks and support options? *Die Gynäkologie* 2023; 56
569. Meernik C, Poole C, Engel SM, Rauh-Hain JA, Luke B, Nichols HB. Outcomes after assisted reproductive technology in women with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2023; 38: 30-45
570. Busnelli A, Vitagliano A, Mensi L, Acerboni S, Bulfoni A, Filippi F, Somigliana E. Fertility in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* 2020; 41: 96-112
571. Chan JL, Johnson LN, Efymow BL, Sammel MD, Gracia CR. Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 1537-1545
572. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. 2019 EAU Guidelines on Male Hypogonadism Eau-leitlinie männlicher hypogonadismus 2019. In; 2020
573. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Vogelius IR, Lauritsen J, Kier MG, Mortensen MS, Glovinski P, Daugaard G. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors - a systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2016; 4: 382-388

574. Roth B, Moukhtar Hammad MA, Sanford DI, Piper M, Barham DW, Yafi FA, Jenkins LC. The relationship between hematologic malignancies and male hypogonadism: a scoping review. *Sex Med Rev* 2024; DOI: 10.1093/sxmrev/qae017
575. Micas Pedersen S, Feltoft CL, Nielsen TH, de Nully Brown P, Gang AO, Pedersen LM, Jørgensen N. Men treated with BEACOPP for Hodgkin lymphoma may be at increased risk of testosterone deficiency. *Ann Hematol* 2024; 103: 227-239
576. Oliveira C, Mainoli B, Duarte GS, Machado T, Tinoco RG, Esperança-Martins M, Ferreira JJ, Costa J. Immune-related serious adverse events with immune checkpoint inhibitors: Systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2024; 80: 677-684
577. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; 59: 665-678
578. Buchanan JD, Fairley KF, Barrie JU. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1975; 2: 156-157
579. Kreuser ED, Kurrle E, Hetzel WD, Heymer B, Porzsolt F, Hautmann R, Gaus W, Schlipf U, Pfeiffer EF, Heimpel H. [Reversible germ cell toxicity following aggressive chemotherapy in patients with testicular tumors: results of a prospective study]. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 367-378
580. Tempest HG, Ko E, Chan P, Robaire B, Rademaker A, Martin RH. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod* 2008; 23: 251-258
581. Martinez G, Walschaerts M, Le Mitouard M, Borye R, Thomas C, Auger J, Berthaut I, Brugnon F, Daudin M, Moinard N, Ravel C, Saïas J, Szerman E, Rives N, Hennebicq S, Bujan L. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network. *Fertil Steril* 2017; 107: 341-350.e345
582. Farnetani G, Fino MG, Cioppi F, Riera-Escamilla A, Tamburino L, Vannucci M, Rosta V, Vinci S, Casamonti E, Turki L, Degl'Innocenti S, Spinelli M, Marchiani S, Lotti F, Muratori M, Krausz C. Long-term effect of cytotoxic treatments on sperm DNA fragmentation in patients affected by testicular germ cell tumor. *Andrology* 2023; 11: 1653-1661
583. Eeltink C, Embaby A, Incrocci L, Ket JCF, Liptrott SJ, Verdonck-de Leeuw I, Zweegman S. Sexual problems in patients with hematological diseases: a systematic literature review. *Support Care Cancer* 2022; 30: 4603-4616
584. Phelan R, Im A, Hunter RL, Inamoto Y, Lupo-Stanghellini MT, Rovo A, Badawy SM, Burns L, Eissa H, Murthy HS, Prasad P, Sharma A, Suelzer E, Agrawal V, Aljurf M, Baker K, Basak GW, Buchbinder D, DeFilipp Z, Grkovic LD, Dias A, Einsele H, Eisenberg ML, Epperla N, Farhadfar N, Flatau A, Gale RP, Greinix H, Hamilton BK, Hashmi S, Hematti P, Jamani K, Maharaj D, Murray J, Naik S, Nathan S, Pavletic S, Peric Z, Pulanic D, Ross R, Salonia A, Sanchez-Ortega I, Savani BN, Schechter T, Shah AJ, Smith SM, Snowden JA, Steinberg A, Tremblay D, Vij SC, Walker L, Wolff D, Yared JA, Schoemans H, Tichelli A. Male-specific late effects in adult hematopoietic cell transplantation recipients: a systematic review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Transplant Complications Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2022; 57: 1150-1163