



Michael von Wolff<sup>1</sup> · Stephan Seitz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Bern, Bern, Schweiz

<sup>2</sup> Caritas-Hospital St. Josef, Universitäts-Frauenklinik Regensburg, Regensburg, Deutschland

## Fertilitätserhalt bei gonadotoxischen Therapien

Fertilitätsprotektive Behandlungen bei onkologischen und nichtonkologischen Erkrankungen werden zunehmend durchgeführt. In den letzten 10 Jahren wurden Einfriertechniken entwickelt, die neben der Kryokonservierung von Spermien auch die von Hodengewebe sowie von unfertilisierten Oozyten und von Ovargewebe erlauben. Des Weiteren erfolgte die Publikation zahlreicher Studien zur ovarprotektiven Wirkung von Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Dieser Beitrag soll dem Onkologen in der klinischen Praxis eine Orientierung geben, um ggf. eine erforderliche Überweisung an einen Spezialisten veranlassen zu können.

### Fertilitätsprotektion bei Männern

#### Kryokonservierung von Spermien

Die Kryokonservierung von Spermien ist bei pubertären Jugendlichen und Männern, die eine gonadotoxische Therapie erhalten, das Verfahren der Wahl und sollte vor Therapiebeginn stattfinden. Neben der Chemotherapie können Bestrahlungen, operative Eingriffe sowie ggf. endokrine Therapien die Spermatogenese, die Erektion und die Ejakulation beeinflussen. Dies sollte ebenfalls bereits vor der Therapie bedacht werden [1, 6, 13, 22, 30].

Eine Kryokonservierung von Spermien kann bei Männern altersunabhängig erfolgen. Die gewonnenen kryokonservierten Spermien können je nach Menge bzw. Qualität für eine Insemination bzw. intrazytoplasmatische Spermieninjektion zur Verfügung stehen. Die Spermienkryokonservierung kann in nahezu allen Kinderwunschzentren durchgeführt werden.

#### » Eine Kryokonservierung von Spermien kann bei Männern altersunabhängig erfolgen

Das Risiko einer Beeinträchtigung der Spermatogenese variiert mit der applizierten Substanz bzw. der Kombination aus gonadotoxischen Substanzen [6, 13, 22, 30].

Eine Oligo- oder Azoospermie tritt meist in den ersten 6 Monaten nach Beginn der Chemotherapie auf, die Erholung der Spermatogenese kann bis zu

5 Jahre dauern [6, 13, 22]. Während dieser Zeit kann ein Kinderwunsch entsprechend erschwert sein. Dann müssen die Wünsche der Partnerin bzw. deren Alter mitbedacht werden, sodass auch Patienten, die sich einer Therapie mit einem niedrigen Risiko der Beeinträchtigung der Spermatogenese bzw. einer hohen Wahrscheinlichkeit der Erholung der Spermatogenese unterziehen, dringend beraten werden sollten. Trotz der meist unkomplizierten Möglichkeit der Spermienkryokonservierung erreicht die Aufklärungsrate bei Männern lediglich 39 % [15].

Bei einigen Patienten ist aufgrund des jungen Alters, psychosexueller Faktoren oder auch körperlicher Beeinträchtigungen eine Gewinnung von Spermien auf dem Weg der Masturbation nicht möglich. In diesen Fällen kann das Verfahren der Elektrostimulation bzw.-ejakulation sinnvoll sein, allerdings erfordert es eine Narkose. Diese Methode kann u. U. auch bei frühpubertären Jugendlichen zum Einsatz kommen, da das Tanner-Stadium bzw. der Hormonspiegel nicht unbedingt mit der Spermatogenese korreliert [6, 7, 14, 16].

Eine weitere Möglichkeit stellt die Gewinnung von Hodengewebe zum Zweck der testikulären Spermienextraktion (TESE) dar. Der Eingriff kann mikrochirurgisch bzw. mikroskopisch assistiert oder multifokal aus unterschiedlichen Bereichen des Hodens erfolgen [1, 7, 13, 20, 30].

Die Aspiration von Spermien mittels Feinnadelpunktion ist weniger effektiv und wird nicht mehr empfohlen [6, 13].

Eine Übersicht über das aktuell empfohlene Vorgehen zur Fertilitätsprotektion

#### • Autor

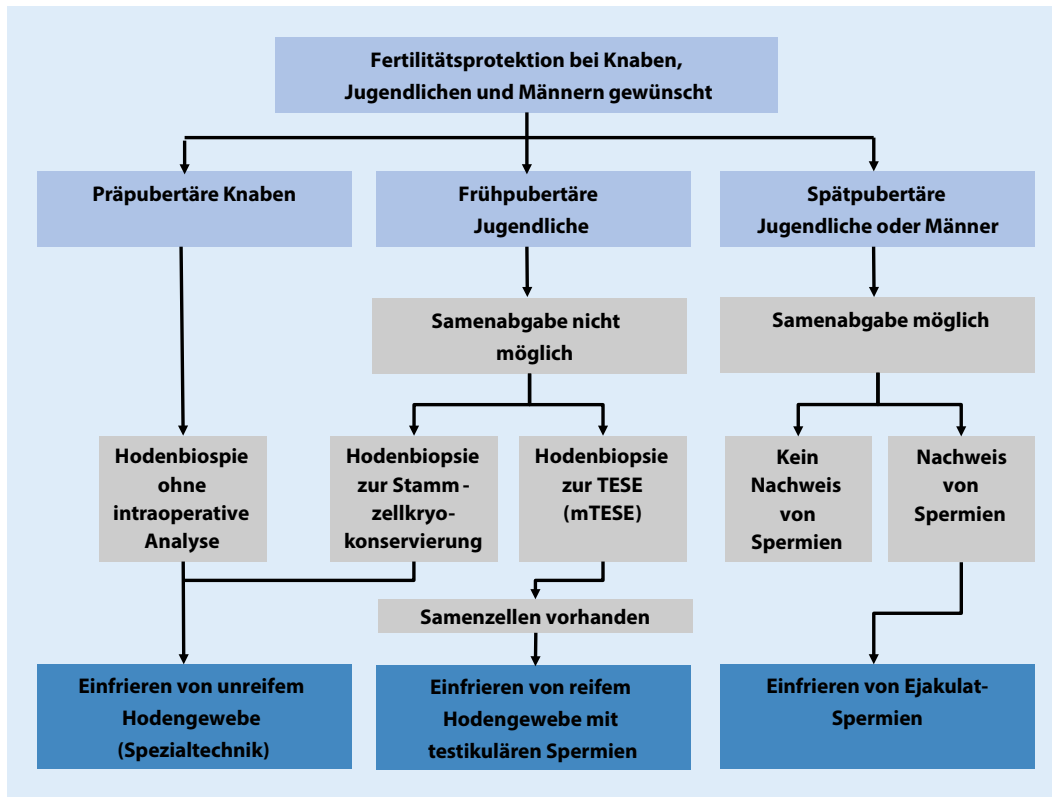


**Prof. Dr. med. M. von Wolff**  
 Universitäts-Frauenklinik  
 Bern, Bern

#### • Autor



**PD Dr. Stephan Seitz**  
 Universitäts-Frauenklinik,  
 Regensburg



**Abb. 1** ◀ Entscheidungsbaum für die Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei Jungen und Männern. TESE testikuläre Spermienextraktion. (Mod. nach Kliesch [27])

tion bei Jungen und Männern zeigt **Abb. 1**. Weiterführende Informationen sind über die Netzwerke FertiPROTEKT (<http://www.fertiprotekt.com>) und Androprotect (<http://repro.klinikum.uni-muenster.de/>) erhältlich.

## Fertilitätsprotektion bei Jungen

Bei präpubertären Jungen findet die Spermatogenese noch nicht statt. Hier besteht lediglich die Möglichkeit, Hodengewebe zum Zwecke der Kryokonservierung zu entnehmen und spermatogoniale Stammzellen zu nutzen. Dieses Verfahren ist als experimentell zu bezeichnen und darf nur von Spezialisten durchgeführt werden. Ansätze bestehen im Sinne einer Replantation von Stammzellen, einer ektopen oder orthotopen Transplantation bzw. Xenotransplantation oder auch einer In-vitro-Spermatogenese [8, 18, 19, 21].

Da alle aufgeführten Maßnahmen zeitnah erfolgen können, ist ein Therapieaufschub aufgrund methodischer Gegebenheiten nicht notwendig. Einige Verfahren lassen sich allerdings nur an spezialisierten Zentren durchführen.

## Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Frauen

### GnRH-Agonisten

Eine die Chemotherapie begleitende Behandlung mit GnRH-Agonisten beruht auf der Hypothese, dass eine hypophysäre Downregulation zu einer „Ruhigstellung“ der ovariellen Aktivität und damit zu einer reduzierten Sensitivität des germinalen Gewebes gegenüber zytotoxischen Effekten führt.

Die GnRH-Agonisten werden meist als Monats- oder 3-Monats-Depot appliziert. Sie binden an den hypophysären Rezeptor und führen zu einem initialen „Flair-up-Effekt“ d. h. einer kurzfristig verstärkten Gonadotropin-Sekretion, über ca. 5 bis 7 Tage. Erst nach Entleerung der Speicher des follikelstimulierenden (FSH) und luteinisierenden Hormons (LH) der Hypophyse resultiert eine Abnahme der Gonadotropin-Serumkonzentration sowie in Folge eine Inaktivierung der Ovarien. Daher sollten GnRH-Agonisten idealerweise eine halbe bis 1 Woche vor Beginn der Chemotherapie verabreicht werden.

Die Effektivität der GnRH-Agonisten wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Von Wolff u. Stute [28] gehen davon aus, dass die umstrittene Datenlage auf verschiedenen Zielkriterien bei den durchgeführten Studien beruht. Folgende Zielkriterien wurden bei der Beurteilung des Effekts der GnRH-Agonisten definiert:

- kurzfristige Risikominderung einer prämaturnen Ovarialinsuffizienz (POI),
- langfristiger Effekt auf die Ovarialreserve und
- Schwangerschaftsrate nach einer Chemotherapie.

### Kurzfristige Risikominderung einer POI.

Die meisten Studien haben die POI-Rate, definiert als Amenorrhö oder Oligomenorrhö und/oder als Erhöhung der FSH-Konzentration, als primäres Zielkriterium definiert. Die in **Abb. 2** dargestellte Metaanalyse [11] sowie die 2016 erstmals vorgestellte OPTION-Studie [3] weisen auf einen kurzfristigen Effekt der GnRH-Agonisten hin. Die Verwendung dieser Medikamente war in der Metaanalyse mit einer signifikanten Reduktion des POI-Risikos

M. von Wolff · S. Seitz

## Fertilitätserhalt bei gonadotoxischen Therapien

### Zusammenfassung

**Hintergrund und Methodik.** Fertilitätsprotektive Maßnahmen spielen aufgrund steigender Überlebensraten bei Krebs- und Autoimmunerkrankungen sowie der Fortschritte in der Reproduktionsmedizin zunehmend eine Rolle. In diesem Beitrag werden mögliche Maßnahmen bei Männern und Frauen vorgestellt.

**Ergebnisse.** Indiziert sind die Maßnahmen bei Männern unabhängig vom Alter und bei allen Frauen bis zum Alter von ca. 40 Jahren mit hohem Risiko einer Gonadenschädigung. Bei Männern ist die Kryokonservierung von Spermien klinisch etabliert, die Konservierung von Hodengewebe bei präpubertären Knaben noch experimentell. Bei Frauen besteht die Möglichkeit der Verwendung von Agonisten

des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) zur Reduktion der ovariellen Schädigung, die Kryokonservierung von Oozyten und Ovargewebe sowie die ovarielle Transposition. Diese Techniken gelten als etabliert, nicht jedoch die Kryokonservierung von Ovargewebe bei präpubertären Mädchen. Die Komplexität der Maßnahmen, insbesondere bei Mädchen und Frauen, erfordert eine besondere Expertise in der Beratung und Durchführung, die in den Zentren des FertiPROTEKT Netzwerks e. V. gegeben ist. Für die Durchführung der überwiegend sehr risikoarmen Techniken werden bei Männern wenige Tage und bei Frauen maximal 2 Wochen benötigt. Bei Männern ist die Erfolgchance für ein Kind hoch, bei Frauen beträgt diese, bei

der Kombination verschiedener Techniken, schätzungsweise maximal 30–50 %. Die Kosten müssen zum überwiegenden Teil von den Patientinnen getragen werden.

**Schlussfolgerung.** Männer sollten unabhängig vom Alter und Frauen bis zum Alter von ca. 40 Jahren vor einer gonadotoxischen Therapie über die Möglichkeit der Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen von geschulten Ärzten informiert und ggf. entsprechend behandelt werden.

### Schlüsselwörter

In-vitro-Fertilisation · Oozyten · Vitrifikation · Gonadotropin-Releasing-Hormon · Trachelektomie

## Fertility preservation in gonadotoxic therapy

### Abstract

**Background and methodology.** Fertility preservation methods are playing an increasing role in cancer and autoimmune diseases due to increasing survival rates and progress in reproductive medicine; therefore, in this article the most relevant fertility preserving techniques in men and women are described.

**Results.** Fertility preserving techniques are recommended in men of all ages and in women up to the age of 40 years with a high risk of gonadal failure. In men cryopreservation of sperm is well established but cryopreservation of testicular tissue in prepubertal boys is still experimental. In women there are the possibilities of administration of gonadotropin-releasing

hormone (GnRH) agonists for reduction of ovarian damage, cryopreservation of oocytes and ovarian tissue as well as transposition of ovaries, which are all established procedures; however, cryopreservation of gonadal tissue in prepubertal girls is also still experimental. The complexity of the techniques, especially in young girls and women, requires special expertise in counseling and treatment, which is provided by centers in the FertiPROTEKT network. The risk of the techniques is in most cases very low and treatment requires a maximum time frame of a few days in men and 2 weeks in women. The efficacy is dependent on the age of the patient, the experience of the center and on the technique. In men the chances to conceive a child are

high and in women the maximum live birth rate following the combination of different cryopreservation techniques is estimated to be 30–50%. Fertility preservation is in most cases not covered by health insurance companies.

**Conclusion.** For men at any age and women up to the age of 40 years undergoing gonadotoxic treatment, the possibility of carrying out fertility preserving techniques should be explained and when necessary carried out by specially trained doctors.

### Keywords

In vitro fertilization · Oocytes · Vitrication · Gonadotropin-releasing hormone · Trachelectomy

kos assoziiert (Odds Ratio 0,36, 95 %-Konfidenzintervall 0,23–0,57).

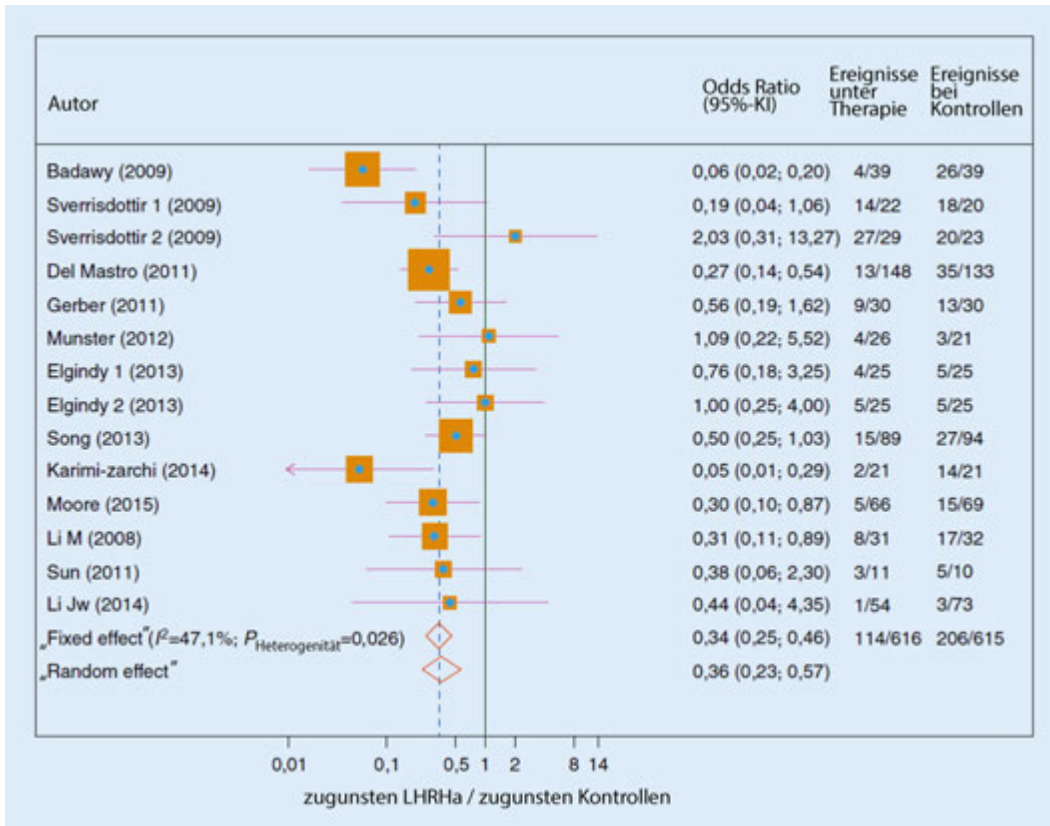
**Langfristiger Effekt auf die Ovarialreserve.** Der Langzeiteffekt auf die Ovarialreserve wurde bisher erst durch die 2016 publizierte Studie von Demesteere et al. [5] evaluiert. Gezeigt wurde, dass zwar ein kurzfristiger protektiver Effekt gegeben zu sein scheint, ein langfristiger Effekt (5 bis 7 Jahre nach Chemotherapie) aber nicht nachzuweisen ist.

**Schwangerschaftsrate.** Die Schwangerschaftsrate nach Chemotherapie wurde von einigen wenigen Studien als Zielkriterium angewandt. Yang et al. [29] schlossen 5 randomisierte klinische Studien in eine Metaanalyse ein und konnten keine erhöhte Schwangerschaftsrate unter einer Therapie mit GnRH-Agonisten feststellen (relatives Risiko 0,96, 95 %-Konfidenzintervall 0,20–4,56).

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die unterschiedlichen Studienergebnisse nicht gänzlich im Widerspruch stehen. Es wurden lediglich unterschiedliche Effek-

te der GnRH-Agonisten untersucht und somit deren Wirksamkeit aus verschiedenen Perspektiven bewertet. Die unterschiedlichen Effekte besagen, dass diese bei der Indikationsstellung für GnRH-Agonisten miteinbezogen werden sollten. So ist z. B. ein kurzfristiger fertilitätsprotektiver Effekt bei Frauen im Alter von 35 bis 40 Jahren relevant, wohingegen bei jungen Frauen die langfristigen Effekte eine größere Rolle spielen.

Die Verwendung von GnRH-Agonisten ist „off label“. Somit ist eine Übernahme der Kosten in Höhe von einigen



**Abb. 2** ◀ Effekt einer Begleitbehandlung mit GnRH-Agonisten auf das Risiko für die Entwicklung einer prämenstruellen Ovarialinsuffizienz (definiert als Amenorrhö 1–2 Jahre nach Chemotherapie) bei einer Chemotherapie wegen eines Mammakarzinoms [nach 11]

**Tab. 1** Summe der bisher publizierten 8 Fallserien zur Geburtenchance nach der Verwendung von unfertilisierten und fertilisierten Oozyten, die wegen einer Krebserkrankung kryokonserviert wurden [2]

1203 Frauen haben kryokonserviert
90 Frauen nutzen bisher ihr Depot (7,5 %)
196 Embryotransfers wurden durchgeführt
45 Kinder wurden insgesamt geboren
35 Frauen haben ≥1 Kind geboren (Geburtenrate pro Frau 38,9 %)

Hundert bis gut Tausend Euro pro Gesamtbehandlung nicht garantiert.

### Kryokonservierung von Oozyten

Entsprechend dem Vorgehen bei einer In-vitro-Fertilisation lassen sich durch eine ovarielle Stimulation und Follikelpunktion Oozyten gewinnen. Diese können unfertilisiert oder fertilisiert kryokonserviert werden. Dank neuer Stimulationsprotokolle ist eine Stimulierung unabhängig vom Zyklustag der Patientin jederzeit möglich, sodass der Zeitbedarf nur noch maximal 2 Wochen

beträgt [26]. Auch können inzwischen durch die Verwendung von Antagonisten und die Ovulationsinduktion mit GnRH-Agonisten ovarielle Überstimulationen vermieden werden, die früher noch zu einer Verschiebung der Chemotherapie geführt hätten.

Die Erfolgsrate ist abhängig vom Alter bei der Kryokonservierung und von der Ovarialreserve. Gemäß registerbasierten Kalkulationen und ersten Fallserien beträgt die Geburtenchance pro Stimulation und Kryokonservierung bei Frauen unter 35 Jahren ca. 30–40 % (■ Tab. 1), nimmt aber bei älteren Frauen ab [2, 12].

Insgesamt gilt die Kryokonservierung von unfertilisierten oder fertilisierten Oozyten noch immer als die effektivste fertilitätsprotektive Maßnahme.

Die Risiken bei einer ovariellen Stimulation sind gering. Bei 205 Stimulationen war laut FertiPROTEKT-Register keine Verschiebung der Chemotherapie durch eine Komplikation erforderlich [12]. Problematisch könnte zumindest theoretisch die ovarielle Stimulation bei hormonabhängigen Tumoren (z. B. Mammakarzinom) sein. Durch die Verwendung von

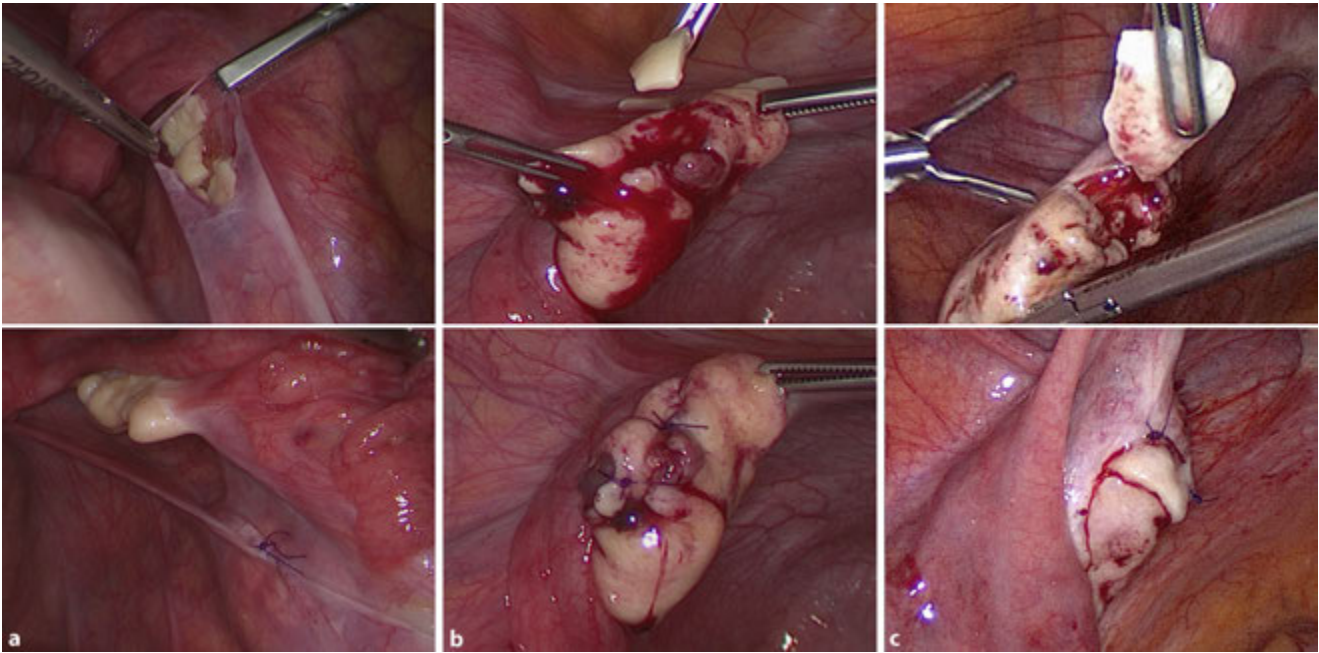
Aromataseinhibitoren bei der Stimulionstherapie steigen die Östrogenkonzentrationen jedoch deutlich weniger stark an, sodass auch in solchen Fällen eine Stimulation möglich ist [10].

Eine ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von Oozyten sind eine Selbstzahlerleistung und kosten bis zu einigen Tausend Euro für die Gewinnung und Konservierung und wenige Hundert Euro jährlich für die Lagerung. Sollte die Patientin verheiratet sein und eine Konservierung fertilisierter Oozyten wünschen, ist eine (Teil-)Finanzierung durch die Krankenkasse möglich.

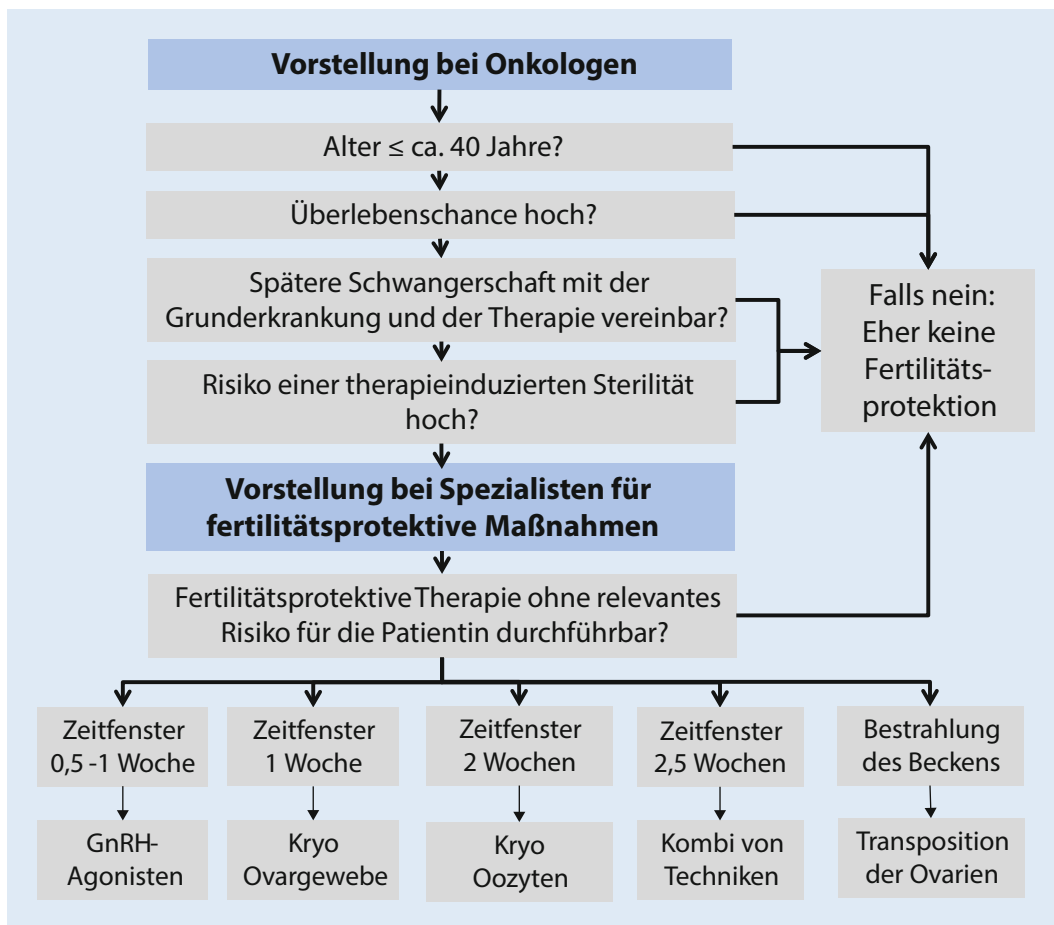
### Kryokonservierung von Ovargewebe

Soll eine Konservierung von Ovargewebe erfolgen, wird laparoskopisch meist 50 % des Kortex eines Ovars reseziert und unter Verwendung von Kryoprotektiva konserviert.

Besonders sinnvoll ist die Kryokonservierung von Ovargewebe bei jüngeren Frauen, da deren Ovarialreserve und die Follikeldichte sehr hoch sind. Ferner ist



**Abb. 3** ▲ Verschiedene Techniken zur Transplantation von zuvor kryokonserviertem Ovargewebe bei einem Verlust der Ovarfunktion nach einer gonadotoxischen Therapie und einem Kinderwunsch. *Oben* jeweils Darstellung während der Operation, *unten* nach Abschluss der Operation. **a** Transplantation des Gewebes subperitonell im Bereich der Fossa ovarica, **b** in das verbliebene Ovar und **c** auf das verbliebene Ovar (Abbildungen Frauenklinik Bern)



**Abb. 4** ◀ Entscheidungsbaum für die Durchführung fertilitätsprotektiver Techniken bei Frauen. Der Onkologe kann die Patientin direkt zur Beratung überweisen oder bei ausreichender Expertise zunächst selbst die Notwendigkeit und Möglichkeit einer fertilitätsprotektiven Maßnahme evaluieren. (Mod. nach von Wolff u. Nawroth [27])

**Tab. 2** Zusammenfassung der fertilitätsprotektiven Techniken bei Mädchen und Frauen

Fertilitätsprotektive Maßnahme	Erforderlicher Zeitrahmen	Lebendgeburtenrate <sup>a</sup>	Kommentar	Etablierungsstatus der Maßnahme <sup>b</sup>
GnRH-Agonisten	Start 0,5–1 Woche vor Chemotherapie	Reduktion des POI-Risikos: ca. 50 %	Nur postpubertär anwendbar	Etabliert
Kryokonservierung von unfertilisierten und fertilisierten Oozyten nach ovarieller Stimulation	2 Wochen	Ca. 30–40 %	Nur postpubertär anwendbar; erfordert vaginale Sonographien und transvaginale Follikelaspiration	Etabliert
Kryokonservierung von Ovargewebe und Transplantation des Gewebes	0,5–1 Woche	Ca. 30 %	Erfordert Laparoskopie und Allgemeinanästhesie	Kryokonservierung: etabliert (bei Leukämien und hohem Risiko von Tumorzellen im Blut: experimentell) Transplantation präpubertär: experimentell. Transplantation postpubertär: innovativ
Kombination der Kryokonservierung von Oozyten und Ovargewebe	2,5 Wochen	Ca. 50 %	Nur postpubertär anwendbar; erfordert Laparoskopie und Allgemeinanästhesie	Etabliert
Transposition der Ovarien	0,5–1 Woche	Risikoreduktion abhängig von Bestrahlungsstärke, Bestrahlungsfeld und Op.-Technik	Nur bei Strahlentherapien; erfordert Laparoskopie und Allgemeinanästhesie; kann mit Kryokonservierung von Ovargewebe kombiniert werden	Etabliert

<sup>a</sup>Nach der Verwendung aller kryokonservierten Eizellen und Gewebe

<sup>b</sup>Gemäß den Kriterien von Provoost et al. [17]

POI prämatüre Ovarialinsuffizienz

diese Technik geeignet, wenn nur ca. eine halbe Woche Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie verbleibt und eine ovarielle Stimulationsbehandlung mit Oozytenentnahme, die etwa 2 Wochen dauert, nicht mehr möglich ist. Dabei muss bedacht werden, dass eine Anwendung nicht oder nur unter experimentellen Bedingungen erfolgen kann, wenn im Ovargewebe maligne Zellen, z. B. bei einer Leukämie, vermutet werden.

Sollte später nach einem ausreichend langen rezidivfreien Intervall Kinderwunsch bei einer Ovarialinsuffizienz bestehen, kann das Gewebe retransplantiert werden. Die Transplantation erfolgt entweder in oder an das verbliebene Ovar oder in eine Peritonealtasche im Bereich der Fossa ovarica (▣ **Abb. 3**).

### » Die Kryokonservierung von Ovargewebe ist insbesondere bei jüngeren Frauen sinnvoll

Die Erfolgsrate kann bisher anhand von 2 großen Fallserien aus Dänemark [9]

und des FertiPROTEKT-Netzwerks abgeschätzt werden. Die Geburtenrate liegt pro Patientin derzeit bei ca. 30 %, allerdings ist von einer Steigerung durch eine weitere Optimierung der Operationstechnik auszugehen [23].

Als Risiko ist die Operation zur Gewebeentnahme zu nennen. Bei 500 Laparoskopien kam es bei einer Operation zu einer Nachblutung mit anschließender Revision, die eine Verschiebung der Chemotherapie erforderte [12]. Das Risiko einer Retransplantation maligner Zellen wird als sehr gering erachtet, wenn strenge Qualitätssicherungsmaßnahmen gewährleistet sind. Entsprechend sollte bei einer hämatologischen Neoplasie oder bei einem hohen Risiko einer ovariellen Metastasierung Ovargewebe nicht kryokonserviert werden. Bei der Kryokonservierung von Ovargewebe wird eine Altersgrenze von ca. 35 bis 37 Jahren empfohlen, da die Erfolgsraten von der Follikeldichte des Ovargewebes abhängen.

Die ambulant durchführbare laparoskopische Gewebeentnahme ist keine Kassenleistung, sodass eine Kosten-

übernahme nicht garantiert ist. Die Kryokonservierung und Lagerung von Ovargewebe sind eine Selbstzahlerleistung und kosten wenige Hundert Euro einmalig für die Konservierung und wenige Hundert Euro jährlich für die Lagerung.

### Transposition der Ovarien

Soll das kleine Becken bestrahlt werden, kann eine ovarielle Transposition durchgeführt werden, bei der ein oder beide Ovarien aus dem Strahlenfeld herausgeschwenkt werden. Dadurch lässt sich deren Strahlenexposition erheblich senken. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch die Streustrahlung zwar nicht sofort zu einer Amenorrhö, aber später zu einem prämaturen Ovarialversagen führen kann.

Gemäß publizierter Literatur beträgt die Rate an unter 40-jährigen Patientinnen mit regulär ovulatorischen Zyklen bei dieser Technik nach einer Radiatio bis zu 85 % [24]. Allerdings ist die Evidenzlage insbesondere hinsichtlich der erreichbaren Schwangerschaftsrate nach

einer Transposition begrenzt. So gibt es international nur einzelne Fallberichte zu Schwangerschaften.

Nachteile einer Transposition, die per Laparoskopie durchgeführt werden kann, sind die Häufigkeit der Ausbildung von Ovarialzysten bei ca. 25 % der Patientinnen [4]. Das Risiko der ovariellen Ischämie, das unabhängig von der Bestrahlung zu einer Amenorrhö bei 4 % der Patientinnen führte, ist in Relation zum Nutzen dieser Therapie als begrenzt relevant anzusehen [10]. Von Belang ist jedoch die Tatsache, dass bei weit distanzierenden Transpositionen der Ovarien, z. B. bis zum Diaphragma, i. d. R. auch eine Durchtrennung der Tuben erforderlich ist. In diesem Fall kann später eine Schwangerschaft nur durch eine In-vitro-Fertilisation erzielt werden. Eine Rückverlagerung der Ovarien mit Anastomosierung der Tuben sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen, wenn dies explizit gewünscht wird. Wichtig ist die kaudale Clipmarkierung der Ovarien, damit diese im Rahmen der Bestrahlungsplanung erkannt und ggf. ausgespart werden können. Die Kosten für Transpositionen werden von den Krankenkassen normalerweise übernommen.

In **Abb. 4** wird ein Entscheidungsbaum für die Durchführung fertilitätsprotektiver Techniken bei Frauen dargestellt, **Tab. 2** fasst die fertilitätsprotektiven Techniken bei Mädchen und Frauen zusammen.

## Maßnahmen bei Mädchen

Bei Mädchen ist vor Beginn der Pubertät lediglich eine Kryokonservierung von Ovargewebe möglich. Wenngleich bereits eine erfolgreiche Transplantation bei einer jungen Frau nach einer Ovargewebeentnahme zu Beginn der Pubertät durchgeführt wurde [8], ist die Kryokonservierung bei präpubertären Mädchen noch als experimentell zu werten. Zweimal wurde auch erfolgreich Ovargewebe zur Induktion der Pubertät transplantiert. Dies ist zwar grundsätzlich als Nachweis zu werten, dass präpubertär konserviertes Gewebe nach der Transplantation aktiviert werden kann, eine Verwendung zur Induktion der Pubertät

muss aber sehr kritisch gesehen werden [5, 25].

Nach Eintritt der Menarche dürfte es auch möglich sein, GnRH-Agonisten zu verabreichen. Allerdings existieren bisher keine Daten für diesen Altersbereich.

Die Kryokonservierung von Oozyten lässt sich erst postmenarchal durchführen, bedingt aber vaginale Sonographien und eine transvaginale Follikelaspiration, sodass diese Maßnahme mit großer Zurückhaltung indiziert werden sollte.

## Fazit für die Praxis

- Vor der Durchführung einer gonadotoxischen Therapie sollten bei Männern jeden Alters und bei Frauen bis zum Alter von 40 Jahren fertilitätskonservierende Maßnahmen erwogen werden.
- Spermien können in nahezu jedem Kinderwunschzentrum kryokonserviert werden.
- Bei Frauen sollte eine Beratung und ggf. Therapie in spezialisierten Zentren erfolgen, deren Adressen auf der Website <http://www.fertiprotekt.com> zu finden sind.
- Der Onkologe kann bei einer ausreichenden Expertise aber auch zunächst selbst die Notwendigkeit und Möglichkeit einer fertilitätsprotektiven Maßnahme evaluieren.
- Dazu erforderliche Daten finden sich auf der Website von FertiPROTEKT inkl. eines Buchs zur Thematik, das kostenfrei von Ärzten heruntergeladen werden kann.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. M. von Wolff**  
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Bern  
Effingerstrasse 102, 3010 Bern, Schweiz  
Michael.vonWolff@insel.ch

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. von Wolff und S. Seitz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Agarwal A, Ong C, Durairajanayagam D (2014) Contemporary and future insights into fertility preservation in male cancer patients. *Transl Androl Urol* 3(1):27–40
2. Alvarez RM, Ramanathan P (2016) Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. *Hum Reprod*. doi:10.1093/humrep/dew158
3. Anderson R, Adamson D, Yellowlees A, Dunlop GT, Leonard R (2016) Administration of a GnRH agonist during chemotherapy for breast cancer reduces ovarian toxicity in women aged under 40 years. *Hum Reprod* 39(Suppl 1, Abstr P488):i339
4. Chambers SK, Chambers JT, Holm C, Peschel RE, Schwartz PE (1990) Sequelae of lateral ovarian transposition in unirradiated cancer patients. *Gynecol Oncol* 39:155–159
5. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépidis S, Brachet C, Delbaere A, Devreker F, Ferster A (2015) Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 30:2107–2109
6. Tournaye H, Dohle GR, Barratt CLR (2014) Fertility preservation in men with cancer. *Lancet* 384:1295–1301
7. Hovav Y, Dan-Goor M, Yaffe H, Almagor M (2001) Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. *Fertil Steril* 75:811–813
8. Jahnukainen K, Ehmcke J, Nurmio M, Schlatt S (2012) Autologous ectopic grafting of cryopreserved testicular tissue preserves the fertility of prepubescent monkeys that receive sterilizing cytotoxic therapy. *Cancer Res* 72:5174–5178
9. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E, Andersen CY (2015) Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 30:2838–2845
10. Kim J, Turan V, Oktay K (2016) Long-term safety of Letrozole and Gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 101:1364–1371
11. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA Jr, Ugolini D, Pronzato P, Loibl S, Moore HC, Partridge AH, Bruzzi P, Del Mastro L (2015) Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol* 26:2408–2419
12. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M, Strowitzki T, von Wolff M (2010) Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases. *Fertil Steril* 94:2871–2873
13. American Society of Clinical Oncology, Loren AW, Mangu PB, Beck LN et al (2013) Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31:2500–2510
14. Müller J, Skakkebaek NE (1983) Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. *Int J Androl* 6:143–156
15. Nangia AK, Krieg SA, Kim SS (2013) Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertil Steril* 100:1203–1209
16. Pedersen JL, Nysom K, Jorgensen M et al (1993) Spermaturia and puberty. *Arch Dis Child* 69(3):384–387

17. Provoost V, Tilleman K, D'Angelo A, De Sutter P, de Wert G, Nelen W, Pennings G, Shenfield F, Dondorp W (2014) Beyond the dichotomy: a tool for distinguishing between experimental, innovative and established treatment. *Hum Reprod* 29(3):413–417
18. Schlatt S, Kliesch S (2012) Fertilitätsprotektion bei Männern – Mehr als nur Spermienkryokonservierung. *Gynakol Endokrinol* 10:91–97
19. Schlatt S, Ehmcke J, Jahnukainen K (2009) Testicular stem cells for fertility preservation: preclinical studies on male germ cell transplantation and testicular grafting. *Pediatr Blood Cancer* 53:274–280
20. Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K (2003) "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology* 61:421–425
21. Stukenborg JB, Schlatt S, Simoni M, Yeung CH, Elhija MA, Luetjens CM, Huleihel M, Wistuba J (2009) New horizons for in vitro spermatogenesis? An update on novel three-dimensional culture systems as tools for meiotic and post-meiotic differentiation of testicular germ cells. *Mol Hum Reprod* 15:521–529
22. Vakalopoulos I, Dimou P, Anagnostou I, Zeginiadou T (2015) Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. *Hormones* 14(4):579–589
23. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, Frambach T, Kupka M, Hohl MK, Winkler-Crepaz K, Seitz S, Dogan A, Griesinger G, Häberlin F, Henes M, Schwab R, Sütterlin M, von Wolff M, Dittrich R (2016) Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 31:20131–20141
24. von Otte S, Friedrich M, Diedrich K, Kupka M (2006) Preserving fertility in cancer patients. *Dtsch Arztebl* 103:A2479–A2483
25. von Wolff M, Stute P, Flück C (2016) Autologous transplantation of cryopreserved ovarian tissue to induce puberty—the endocrinologists' view. *Eur J Pediatr* 175:2007–2010
26. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T (2009) Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 92:1360–1365
27. Klisch (2016) Kryokonservierung von Spermien und Hodengewebe. In: von Wolff M (Hrsg) Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen, 1. Aufl. Schmidt & Klaunig, Kiel, p 166–178
28. von Wolff P, Stute P Judging the fertility protective effect of GnRH agonists in chemotherapy – it is a matter of perspective. *Front Endocrinol*, in press
29. Yang B, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, Jiao S (2013) Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 22:150–157
30. Zavras N, Siristatidis C, Siatelis A, Koumarianou A (2016) Fertility risk assessment and preservation in male and female prepubertal and adolescent cancer patients. *Clin Med Insights Oncol* 10:49–57

## Schilddrüsenkrebs: Genomanalysen seltener Tumorarten bieten Ansatzpunkte für Therapie

**Schilddrüsenkrebs gehört zu den selteneren Krebsarten. Die allermeisten Formen sind gut behandelbar und haben eine sehr gute Prognose. Einige seltenere Formen sind jedoch wesentlich aggressiver in ihrem Wachstum und sprechen oft nicht gut auf die Behandlung mit den bisher bekannten Therapien an. Aktuelle Forschungen zur Analyse des Genoms dieser Tumoren liefern jetzt neue Einsichten in die Krebsentstehung und bieten aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Anhaltspunkte für neue Therapieansätze**

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 7000 Menschen an einem bösartigen Tumor in der Schilddrüse. „Rund 90% der Schilddrüsentumoren stellen sog. differenzierte papilläre oder follikuläre Schilddrüsenkarzinome dar. Diese können durch eine Operation – meist in Kombination mit einer Behandlung mit radioaktivem Jod – sehr gut behandelt werden“, sagt Prof. Dr. med. Matthias M. Weber, Leiter der Endokrinologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Bei 5-10% der Tumoren sind differenzierte Funktionen – wie z. Be. die Radiojodaufnahme – zugunsten eines aggressiven Wachstums verloren gegangen. „Diese gering differenzierten (PDTC) oder anaplastischen Karzinome (ATC) sind bislang nicht heilbar und nur mit deutlich schlechterem Ergebnis behandelbar“, berichtet Weber.

Bei der Entstehung dieser seltenen Schilddrüsenkarzinome blieben bisher noch sehr viele Fragen offen. So war z.B. unklar, ob sie direkt aus normalen Zellen entstehen oder sich aus einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom heraus entwickeln. Unbekannt war auch, was zu dem raschen Wachstum führt. Eine gezielte Genomuntersuchung hat auf beide Fragen jetzt erstmals Antworten gefunden.

Ein Team um Iñigo Landa und James Fagin vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York hat Genmutationen in 117 PDTCs und ATCs untersucht und mit dem bereits bekannten Mutationsmuster von papillären Schilddrüsenkarzinomen verglichen. „Die Untersuchungen zeigen, dass PDTCs und ATCs im Gegensatz zu papillären Karzinomen ein komplexes und umfassendes Spektrum an Genveränderungen in verschiedenen Signalwegen, Wachstums- und Zellzyklusregulatoren

aufweisen, damit ein buntes Potpourri an Mutationen, welche dem Tumor das hohe Aggressivitätspotenzial verschaffen“, erläutert Prof. Dr. med. Dagmar Führer, Direktorin der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen am Universitätsklinikum Essen. PTCs haben hingegen ein sehr einfaches Mutationsmuster, in der Regel eine aktivierende BRAF V600E oder seltener RAS-Mutationen. Diese Tumoren haben auch eine exzellente Prognose. „Das ‚genetische Chaos‘ nimmt insgesamt vom gering differenzierten zum anaplastischen Karzinom noch einmal zu, was die besonders kurze Überlebenszeit beim ATC erklärt.“ „Die neue Studie bietet Chancen für die Diagnostik und die Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen“, glaubt Führer: „Die genaue genetische Analyse von Schilddrüsenkarzinomen könnte uns in Zukunft noch besser zeigen, welche Tumoren von einem raschen Fortschreiten bedroht sind und welche weniger aggressiv behandelt werden müssen.“ Für einige der entdeckten Treibermutationen in PDTCs und ATCs gibt es Medikamente. Für andere sind Wirkstoffe in der Entwicklung. „Immunonkologische Therapien sind gerade bei Tumoren mit hoher genetischer Instabilität vielversprechend. Ein solches ‚genetisches Chaos‘ wie beim ATC lässt erwarten, dass Immuntherapeutika auch hier wirksam sein könnten“, so Professor Führer. Es komme jetzt darauf an, für Patienten mit diesen seltenen Tumoren Studien anzubieten, um die bislang äußerst ungünstige Prognose der Erkrankung zu durchbrechen.

### Literatur

Landa I. et al. (2016) Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 126(3):1052-1066