

Erhaltung der Fertilität bei Tumorerkrankungen

C. De Geyter M. De Geyter E. Wight

Frauenspital, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

Schlüsselwörter

Kryokonservierung · Ovartransplantation · Zeugungsreserve · Fertilitätserhaltung · Mammakarzinom · Ovarielle Reserve

Zusammenfassung

Die Erfolge bei der Therapie bösartiger Erkrankungen haben eine Zunahme des Interesses an der Sicherstellung der Lebensqualität der behandelten Patientinnen und Patienten hervorgerufen. Zum erfüllten Lebensinhalt und zur Selbstverwirklichung gehört auch die Möglichkeit zur Fortpflanzung. Sehr oft jedoch vernichten die modernen Behandlungsmethoden eines bösartigen Tumorleidens die Bildung von Samenzellen und die Reifung der Eizellen. Wie ansonsten keine andere medizinische Disziplin verfügt die Reproduktionsmedizin durch ihre Erfahrung mit der Kryokonservierung von Samenzellen, Eizellen und Embryonen über die technische Voraussetzung für die Erhaltung der Fertilität. Während die Anlage einer Zeugungsreserve bei Männern mit einem bösartigen Tumorleiden heute zu einem Standardverfahren geworden ist, sind die Möglichkeiten bei der Frau noch begrenzt. Die Kryokonservierung von unbefruchteten Eizellen oder von Eizellen im Vorkernstadium ist zwar etabliert, jedoch sind die Erfolgschancen pro Eizelle sehr gering, und die Zeit zwischen der Diagnose des Tumorleidens und dem Beginn der Chemotherapie ist oft zu kurz, um sie für diese Indikation sinnvoll einzusetzen. Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe und dessen spätere Replantation nach erfolgter Heilung vom Tumorleiden haben mittlerweile zu ersten Erfolgen geführt, sodass jetzt der Beweis der Machbarkeit dieses Vorgehens vorliegt. Ihre weitere Verbreitung hängt nun von der Bildung von Netzwerken ab, in denen Reproduktionsmediziner, Spezialisten der Kryokonservierung von Ovarialgewebe und Onkologen eingebunden sein müssen.

Key Words

Cryostorage · Ovarian transplantation · Oocyte freezing · Fertility preservation · Breast cancer · Ovarian reserve

Preservation of Fertility in Tumour Patients

The success rates of present-day chemotherapy have provoked a rising awareness with regard to the preservation of quality of life among successfully treated patients. Among other factors, quality of life also implies the capacity to procreate. Unfortunately, both in men and women chemotherapy often irreversibly destroys the production of gametes, thereby causing permanent infertility. By its long-standing experience with the cryopreservation of oocytes, zygotes and embryos, reproductive medicine may offer assistance to those patients. Whereas the storage of cryopreserved semen has now become standard in most institutions, the options for the preservation of fertility in women suffering of malignant disease are still limited. Although cryopreservation of non-fertilized oocytes or of pronuclear cells has been established, both the number of oocytes that can be collected within the short time interval between the first detection of the tumour and the initiation of chemotherapy and the modest developmental capacity per frozen/thawed oocyte markedly limit the option of ovarian hyperstimulation and assisted reproduction. Several successful deliveries of healthy infants have now proven the feasibility of ovarian tissue cryopreservation and later orthotopic transplantation after successful tumour therapy. Further refinement of the techniques involved, but also the formation of multidisciplinary networks are expected to offer a solution for young women struck by cancer but striving to survive and to lead a fulfilled life.

Copyright © 2009 S. Karger AG, Basel

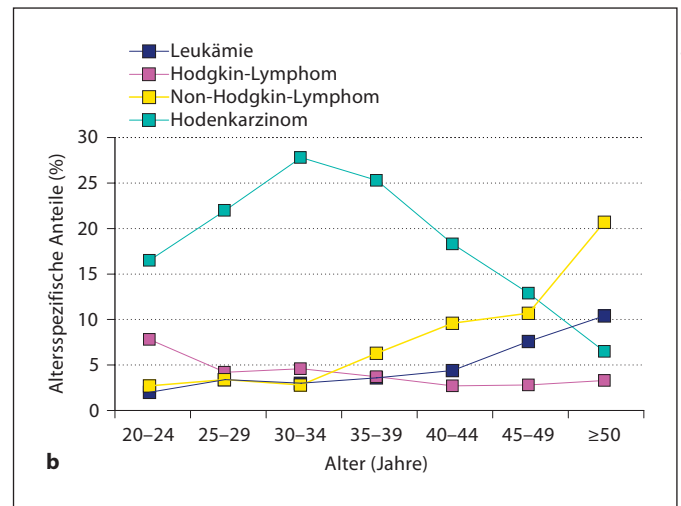
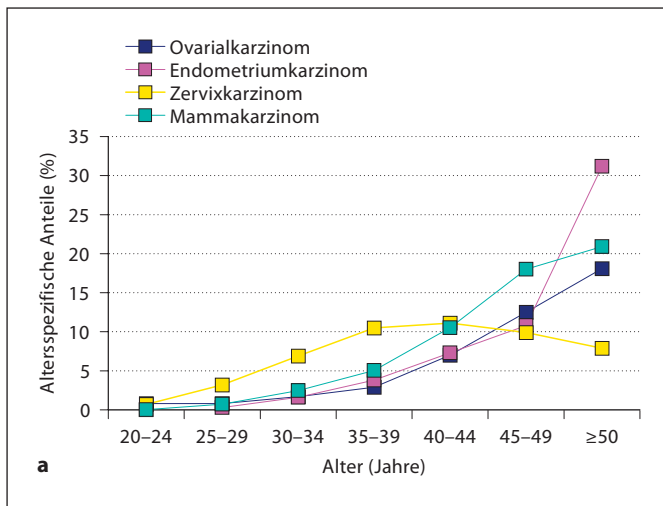


Abb. 1. Altersspezifische Verteilung verschiedener häufiger maligner Erkrankungen in der Schweiz (Stand 2002–2005). Quelle: Vereinigung Schweizerischer Krebsregister (www.vskr.ch). **a** Frauen. **b** Männer.

Farbabbildung ist online verfügbar

Préservation de la fertilité après cancer

Les succès des nouvelles méthodes de la chimiothérapie sont à l'origine de l'intérêt croissant pour le maintien de la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Une vie satisfaite et l'épanouissement personnel dépendent aussi de la capacité à procréer. Toutefois la chimiothérapie moderne détruit très souvent la production de spermatozoïdes et la maturation d'ovocytes. Par son expérience avec la congélation de zygotes, d'embryons et d'ovocytes, la médecine de reproduction possède les techniques adéquates pour préserver la fertilité des patientes et des patients atteints d'un cancer. Chez l'homme, la congélation de spermatozoïdes peut être considérée comme bien établie. Par contre, les possibilités de préservation de la fertilité chez la femme sont encore très limitées. Certes, la cryoconservation des ovocytes non fertilisés ou prénucléaires s'est établie, mais le délai très court entre la première manifestation de la maladie et le début de la chimiothérapie ainsi que le faible taux d'implantation des ovocytes ou zygotes congelés ne permettent guère l'utilisation de la procréation médicalement assistée conventionnelle. Plusieurs naissances ont déjà démontré la validité de la cryoconservation de tissu ovarien et sa transplantation ultérieure après traitement réussi d'un cancer. Afin de généraliser l'utilisation de la méthode, il est cependant nécessaire de développer des réseaux multidisciplinaires d'oncologues, de médecins de reproduction et d'experts en cryoconservation.

Einleitung

Ursprünglich wurde die assistierte Reproduktionsmedizin lediglich für die Behandlung von Sterilitätsursachen entwickelt, die mit herkömmlichen Behandlungsmethoden nicht überwunden werden konnten. So wurde die konventionelle In-vitro-Fertilisation (IVF) zunächst bei jenen Fällen der eileiterbedingten Sterilität eingesetzt, die mikrochirurgisch als inoperabel eingestuft wurden. Die Einführung der intrazytoplasmatischen Injektion

(ICSI) eröffnete später das Behandlungsspektrum für die ausgeprägte männliche Infertilität. Parallel zu dieser Entwicklung wurde die Methodik der Kryokonservierung von Gameten, Embryonen und gonadalem Gewebe optimiert, sodass deren langfristige Lagerung heute ein unverzichtbares Standardverfahren der Reproduktionsmedizin geworden ist. Die stetige Erweiterung dieses Therapiespektrums bedingt, dass die verschiedenen Methoden durch eine lückenlose Dokumentation und langfristige Datenverwaltung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und im Sinne einer Qualitätssicherung überwacht werden.

Die Ausweitung der Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin, besonders derjenigen der Kryokonservierung, hat vielerorts zur Netzwerkbildung mit anderen Disziplinen geführt, insbesondere mit Onkologen, Urologen und Hämatologen, die sich mit der Diagnose und Therapie verschiedener maligner Erkrankungen bei noch überwiegend jungen Betroffenen beschäftigen. Anders als noch vor einigen Jahren können heute viele dieser malignen Erkrankungen, die früher unweigerlich zum Tode der Betroffenen führten, erfolgreich behandelt werden. Die modernen chemo- und radiotherapeutischen Möglichkeiten, gegebenenfalls kombiniert mit chirurgischen Eingriffen oder mit der Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark, ermöglichen heute die erfolgreiche Heilung vieler Krebsarten. Diese Fortschritte sind besonders augenfällig bei jenen Tumoren, die junge Frauen und Männer befallen (Abb. 1), deren Familienplanung häufig noch nicht abgeschlossen ist. Der Preis, den die erfolgreich behandelten Patientinnen und Patienten bezahlen, besteht in einer lebenslangen psychischen Auseinandersetzung mit der Erkrankung, gelegentlichen im-

Tabelle 1. Bewertung der vorhandenen Methoden zur Erhaltung der Zeugungsfähigkeit von Männern, die wegen eines malignen Tumorleidens onkologisch behandelt werden müssen (modifiziert nach Lee et al. [8])

Methoden	Evidenz der Wirksamkeit
Kryokonservierung von Samen	etabliert, wissenschaftlich gesichert
Kryokonservierung von Hodengewebe	etabliert, jedoch ohne grosse Studien
Hodenschutz bei Bestrahlung	häufig durchgeführt, jedoch ohne Evidenz der Wirksamkeit
Retransplantation von Hodengewebe	lediglich tierexperimentell erprobt
GnRH-Agonist zur Hodensuppression	unwirksam

munologischen Folgen (so genannte «host-versus-graft disease» [1]) und in Unfruchtbarkeit bzw. Zeugungsunfähigkeit.

Fertilität nach Chemo- oder Radiotherapie

Die Behandlung eines bösartigen Tumors hat bei Männern und Frauen unterschiedliche Auswirkungen. Während beim Mann das Keimepithel und somit die Spermatogenese häufig irreversibel beschädigt werden, bleibt die endokrine Funktion des Hodens (Testosteronproduktion) sowohl während der Chemotherapie als auch danach intakt. Im Gegensatz zum Mann werden aufgrund der engen Kopplung der Granulosazellen und der Eizellen bei der Frau durch die onkologische Therapie sowohl die endokrine Komponente des Ovars (Östradiolproduktion) als auch die Fertilität in Abhängigkeit der Therapie und des Alters der Betroffenen unterschiedlich stark beeinträchtigt oder zerstört. Obwohl immer wieder Einzelfallberichte über Schwangerschaften nach Hochdosischemotherapie und/oder Bestrahlung sowie Knochenmarktransplantation veröffentlicht wurden [2–5], verfügen wir derzeit nur über wenige Ergebnisse aus prospektiven Beobachtungsstudien, die den Einfluss einer Chemotherapie auf die spätere Fertilität bemessen [4, 6]. Nach einer allogenen Knochenmarktransplantation war die Häufigkeit einer dauerhaften Infertilität am höchsten (64%), nach einer einfachen Chemotherapie (10%) am geringsten [6]. Allerdings handelte es sich bei diesen Zahlen nicht um bewiesene (In-)Fertilität, sondern lediglich um eine subjektive Einschätzung der jeweiligen Betroffenen. Unter den 479 betroffenen Männern und Frauen befand sich niemand, der nach erfolgreich überstandener Tumorbehandlung ein Kind gezeugt bzw. bekommen hat. In einer zweiten, prospektiven Beobachtungsstudie wurden lediglich bei 3 von 69 behandelten Patientinnen Schwangerschaften beobachtet (4.3%) [4]. Im Rahmen einer eigenen prospektiven Studie wurde bei 39 Männern nach Hochdosischemotherapie und Knochenmarktransplantation die Spermienqualität untersucht [7]. Hierbei wurde festgestellt, dass die Rate aufgefundener Samenzellen höher war, wenn

die Krankheit in einem jüngeren Alter auftrat (19 vs. 27 Jahre), wenn das Intervall seit der Knochenmarktransplantation länger war (12 vs. 7 Jahre) und wenn eine weniger schwere Transplantat-Wirt-Krankheit vorlag [7].

Die schädigende Auswirkung der onkologischen Therapie auf die Fertilität ist bei den verschiedenen Chemotherapeutika unterschiedlich ausgeprägt. So sind die alkylierenden Chemotherapeutika, wie Cyclophosphamid, Busulfan, Nitrosamid und andere, sowie eine Ganzkörperbestrahlung, wie bei einer Knochenmarktransplantation erforderlich, sehr gonadotoxisch, währenddessen andere Präparate, wie Methotrexat, Vincristin, Bleomycin und Fluorouracil, kaum über negative Auswirkungen hinsichtlich der späteren Fertilität verfügen [8].

Erhaltung der Zeugungsfähigkeit des Mannes mit einem Tumorleiden

Beim Mann kann die Zeugungsfähigkeit durch die Anlage einer so genannten Zeugungsreserve erhalten werden (Tab. 1). Zu diesem Zweck werden zumeist drei Samenproben sequenziell gewonnen, in Portionen aufgeteilt und kryokonserviert. Bei Azoospermie können auch Hodenbiopsate kryokonserviert werden. Besonders bei jungen Männern mit einem neu diagnostizierten Hodenkarzinom ist diese Massnahme häufig indiziert [9, 10]. Aufgrund systematischer Auswirkungen beeinträchtigt manches Tumorleiden die Zeugungsfähigkeit der betroffenen Männer [11], sodass die meisten kryokonservierten Samenproben für eine spätere intrauterine Insemination ungeeignet sind. Die Entwicklung der ICSI hat viel zu den verbesserten Schwangerschaftsraten mit zuvor kryokonservierten Samenproben von ehemaligen Tumorpatienten beigetragen. Allerdings ist die Wiederverwendungsrate der kryokonservierten Samenproben von ehemaligen Tumorpatienten sehr gering, und die meisten gelagerten Samenproben werden erst nach vielen Jahren beansprucht [12]. Möglicherweise spielt hier der lange anhaltende Umgang mit der Krankheit bei vielen betroffenen Männern eine Rolle, der zum Beispiel nach Knochenmarktransplantation dokumentiert wurde [13].

Tabelle 2. Bewertung der vorhandenen Methoden zur Erhaltung der Fertilität von Frauen, die wegen eines malignen Tumorleidens onkologisch behandelt werden müssen (modifiziert nach Lee et al. [8])

Methoden	Evidenz der Wirksamkeit
Kryokonservierung von Zygoten nach IVF Kryokonservierung von Oozyten Kryokonservierung von Ovarialgewebe	etablierte Technologie, für diese Indikation nicht wissenschaftlich gesichert derzeit noch geringe Erfolgschancen jetzt mit ersten Erfolgen; die Wirksamkeit und die Risiken der Methode müssen noch untersucht werden
Schutz der Ovarien bei Bestrahlung Transposition der Ovarien Trachelektomie Medroxyprogesteronazetat, 600 mg	häufig durchgeführt, jedoch ohne wissenschaftliche Evidenz aufgrund Durchblutungsstörungen und Streustrahlung lediglich etwa 50% Erfolgsrate gut belegte Methode beim Zervixkarzinom Stadium 1A2 und 1B etabliert beim Endometriumkarzinom; zu beachten sind fehlendes Ansprechen bei einem Drittel der Patientinnen und ein mögliches, zusätzlich bestehendes Ovarialkarzinom ebenfalls bei einem Drittel der Betroffenen [16, 17]
GnRH-Agonist zur Ovarsuppression	umstrittene Methode, wahrscheinlich nicht wirksam

Vermeidung oder Minimierung der Fertilitätsbeeinträchtigung bei der Therapie eines Tumorleidens

Obwohl das Thema Kinderwunsch für einen signifikanten Anteil der betroffenen Patientinnen mit Krebs wichtig ist, ist das Wissen um dessen Bedeutung auch bei den behandelnden Spezialisten oft nur ungenügend vorhanden [14, 15]. Die zunehmende Netzwerkbildung zwischen den Spezialisten in den jeweiligen Gebieten und der Reproduktionsmedizin sollte dazu beitragen, dass Massnahmen getroffen werden, um die Beeinträchtigung der späteren Konzeptionschancen zu minimieren oder gänzlich zu vermeiden. Besonders auf dem Gebiet der gynäkologischen Tumore sind in diesem Bereich Fortschritte erzielt worden (Tab. 2). So wurde die in der Regel laparoskopisch assistierte, von vaginal durchgeführte Trachelektomie, in der neben den pelvinen Lymphknoten die Zervix, der obere Teil der Vagina und ein Teil der Parametrien reseziert werden, für die Behandlung von jungen Frauen mit einem Zervixkarzinom (FIGO-Stadium 1A2 und 1B) eingeführt [18]. Auch das frühzeitig diagnostizierte Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium IA) kann heute fertilitätserhaltend behandelt werden [19, 20]. Beim Endometriumkarzinom oder bei der adenomatösen Endometriumhyperplasie mit Zelltypen wurde die Sicherheit einer dreimonatigen Behandlung mit Medroxyprogesteronazetat (600 mg täglich) prospektiv getestet [16]. Mehr als die Hälfte der so behandelten Patientinnen erzielte eine Schwangerschaft, während die Rezidivrate 47% betrug. Möglicherweise ist auch das Risiko eines Ovarialmalignoms bei diesen Patientinnen erhöht. Wie bereits zuvor in anderen Untersuchungen demonstriert wurde, wurde in einer retrospektiven Untersuchung bei 5 von 17 jüngeren, prämenopausalen Patientinnen (29,4%) mit einem Endometriumkarzinom auch ein ovarielles Malignom diagnostiziert [17].

Im Rahmen einer adjuvanten Chemotherapie, zum Beispiel beim Mammakarzinom, könnten möglicherweise die Ovarien durch eine Unterdrückung der Ovarialfunktion durch die Verabreichung eines langwirkenden Gonadorelin (GnRH)-Agonisten geschützt werden. Diese Option wird jedoch kontrovers diskutiert. Während nichtrandomisierte Daten kürzlich einen gewissen schützenden Effekt vermuten liessen [21], konnte dieser im Rahmen einer randomisierten Studie nicht nachgewiesen werden [22]. Daneben bestehen Befürchtungen, dass der zytotoxische Effekt der Chemotherapie auf die Tumorzellen beim Mammakarzinom durch die gleichzeitige Verabreichung eines GnRH-Agonisten abgeschwächt werden könnte [23].

Die Eignung etablierter Verfahren der assistierten Reproduktionsmedizin zur Anlage einer Fertilitätsreserve

Das Intervall zwischen der Diagnosestellung der Erkrankung und dem Beginn einer Chemotherapie kann genutzt werden, um eine Behandlung mit IVF oder mit ICSI einzuleiten und Eizellen, Zygoten oder Embryonen zu kryokonservieren. Hierzu eignet sich die relativ kurze Stimulationsdauer einer ovariellen Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen, in der die vorzeitige Ausschüttung des luteinisierenden Hormons mit einem GnRH-Antagonisten verhindert wird [24]. Bei östrogenabhängigen Tumoren, wie beim Mammakarzinom, kann der Anstieg der Östrogenkonzentration in der Follikelphase mit einem Aromatasehemmer reduziert werden [25]. Da in der Schweiz die Kryokonservierung von Embryonen gesetzlich verboten ist, können Oozyten im Vorkernstadium als Fertilitätsreserve kryokonserviert werden. Obwohl in den letzten Jahren Fortschritte bei der Kryokonservierung von Oozyten zu verzeichnen sind [26, 27],

Tabelle 3. Umstände, unter denen erfolgreiche Geburten nach Entnahme und Kryokonservierung von Ovarialgewebe und späterer Retransplantation entstanden sind

Literatur	Alter der Patientin bei Gewebsentnahme	Tumorleiden	Anzahl Zyklen bis zur Konzeption
Donnez et al. [35]	25 J.	Hodgkin-Lymphom	4
Meirow et al. [36]	28 J.	Non-Hodgkin-Lymphom	9
Demeestere et al. [37]	24 J.	Hodgkin-Lymphom	6
Andersen et al. [34]	26 J.	Hodgkin-Lymphom	20
Andersen et al. [34]	27 J.	Ewing-Sarkom	15

bleibt die Implantationsrate pro aufgetaute Eizelle unter 6% und ist mit der Implantationsrate pro aufgetaute Eizelle im Vorkernstadium vergleichbar [28]. Möglicherweise kann die Kryokonservierung von Eizellen durch Vitrifikation verbessert werden (Implantationsrate von etwa 17% pro aufgetaute Eizelle [29]). Die Vitrifikation ist eine besondere Form der Kryokonservierung, bei der durch die Zugabe hochkonzentrierter Kryoprotektantien und die rasche Einfrierung jegliche Kristallbildung vermieden wird [30]. Aufgrund der gesetzlichen Bestimmung im Fortpflanzungsmedizingesetz können Zygoten in der Schweiz allerdings maximal über einen Zeitraum von 5 Jahren aufbewahrt werden. Obwohl die Genesung von einem bösartigen Leiden kaum vor Ablauf dieser Aufbewahrungsfrist sichergestellt werden kann, erlaubt das Fortpflanzungsmedizingesetz derzeit keine Ausnahmen zur Verlängerung der Aufbewahrungsfrist von Eizellen im Vorkernstadium.

Die von der Schweizerischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin organisierte und von FIVNAT-CH durchgeführte fortlaufende Erfassung der Ergebnisse der in der Schweiz durchgeführten Behandlungen mit IVF und ICSI zeigt, dass die Schwangerschaftsrate nach Kryokonservierung und Auftauung von imprägnierten Oozyten im Vorkernstadium pro Zyklus etwa 20% beträgt [31]. Die geringe Implantationsrate eines Embryos, welcher nach Kryokonservierung und Auftauung von Eizellen im Vorkernstadium entstanden ist, reduziert die Erfolgchancen dieser Vorgehensweise erheblich. Darüber hinaus stellt die rasche, unvorhergesehene Durchführung einer Behandlung mit Eizellengewinnung, IVF oder ICSI, und Kryokonservierung vor dem Beginn der Chemotherapie für die betroffene Frau eine schwere physische und besonders auch psychische Belastung dar. Dazu kommen noch die organisatorischen Anforderun-

gen für die Patientin sowie für das Behandlungsteam. Nichtsdestotrotz bietet unser Team am Frauenspital im Universitätsspital Basel diese Option an. Unsere Vorgehensweise wurde vorgängig mit Ärztinnen und Ärzten der Abteilungen für Hämatologie, Onkologie und gynäkologische Onkologie abgesprochen, ebenso mit der Eidgenössischen Ethikkommission und mit der juristischen Abteilung des Gesundheitsdepartementes im Kanton Basel-Stadt. Unsere bisherigen Erfahrungen sind allerdings zwiespältig. Einerseits ermöglicht diese Vorgehensweise Paaren mit Kinderwunsch eine kleine Chance auf Erhaltung der Konzeptionschancen, andererseits stellt die Bewältigung der bösartigen Erkrankung eine überaus schwere Belastung für die Partnerschaft dar. Das Auseinandergehen der Partnerschaft hat aber dann unweigerlich die Vernichtung der kryokonservierten Eizellen im Vorkernstadium zur Folge.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe vor der Tumorbehandlung und Retransplantation nach überstandener Erkrankung

Die operative Entnahme von Ovarialgewebe sowie dessen Kryopräservierung und Retransplantation stellen eine konkrete Möglichkeit für die Wiederherstellung der weiblichen Fertilität nach erfolgreich überstandener Tumorbehandlung dar. Die Effektivität und Sicherheit des chirurgischen Vorgehens bei der intraovariellen, orthotopen Retransplantation von Ovarialgewebe wurde eindeutig durch Schwangerschaften und Geburten bei monozygoten Zwillingen belegt [32]. Alternativ wurde auch die heterotope Transplantation von Ovarialgewebe, z.B. in den Vorderarm, vorgeschlagen [33]. Bei der Entnahme des Ovarialgewebes muss beachtet werden, dass die subkortikale Schicht des Ovars mit der höchsten Dichte an Primordialfollikeln für die Kryokonservierung verwendet wird, da die Funktion der Transplantate erfahrungsgemäss zeitlich sehr begrenzt ist. Alternativ wurden auch unilateral ganze Ovarien entnommen, welche anschliessend in kleine Fragmente aufgeteilt wurden [34]. Die Kryokonservierung des entnommenen Gewebes war zunächst die grösste Herausforderung für die erfolgreiche Durchführung dieser Prozedur. Für einige Erkrankungen, wie die meisten Leukämieformen, besteht auch die Gefahr, dass Mikrometastasen im Transplantat ein Rezidiv des Tumorleidens verursachen. Trotz dieser Bedenken sind zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Übersichtsartikels bereits 5 Geburten nach der Kryokonservierung von Ovarialgewebe und erfolgreicher orthotoper Retransplantation beschrieben worden (Tab. 3). Unklar, da nicht publiziert, ist, wie viele Retransplantationsversuche gescheitert sind, sodass noch keine Bilanz über die Effektivität der Methode gemacht werden kann. Nichtsdesto-

trotz ermöglichen die vorliegenden Erfahrungsberichte einige vorläufige Empfehlungen. Die Methode der Entnahme von Ovarialgewebe und Replantation scheint bei jungen Patientinnen erfolgreicher zu sein (<35 Jahre). Das Intervall zwischen der Replantation und Wiederaufnahme der endokrinen Funktion des Transplantates beträgt etwa 2–3 Monate, was der Dauer der beschriebenen Entwicklung eines Primordialfollikels bis zur von Follikel stimulierendem Hormon gesteuerten präovulatorischen Follikelreifung entspricht. Die Anzahl der durch die Kryokonservierung und Replantation geretteten Primordialfollikel ist gering, sodass die endokrine Funktion des transplantierten Gewebes zeitlich begrenzt ist. Eine Weiterentwicklung der Methodik zur Kryokonservierung, z.B. mit der Vitrifikation, wird möglicherweise den Verlust an Primordialfollikeln reduzieren helfen. Positiv ist ebenfalls, dass es bei keinem der bislang beschriebenen Replantationsversuche zu einem Rezidiv des ursprünglichen Tumorleidens gekommen ist.

Schlussfolgerungen

Nachdem die Anlage einer Zeugungsreserve bei Männern mit einem bösartigen Tumorleiden inzwischen etabliert ist, eröffnet die zunehmende Anzahl Geburtenmeldungen nach Kryokonservierung und Replantation von Ovarialgewebe die Perspektive, dass auch für Frauen mit einem bösartigen Tumorleiden eine Fertilitätserhaltung möglich ist. Die Möglichkeit zum Trans-

Tabelle 4. Bestehende multidisziplinäre Netzwerke für die Gewinnung und Kryokonservierung von Ovarialgewebe

<i>Schweiz</i> www.grssgo.ch	Groupement romand de la Société suisse de gynécologie et obstétrique (GRSSGO)
<i>Frankreich</i> www.s-m-r.org	Groupe de recherche et d'étude sur la cryoconservation de l'ovaire et du testicule (GRECOT)
<i>Deutschland</i> www.fertiprotect.de	Deutsches Netzwerk für fertilitätsprotektive Massnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie

port des entnommenen Ovarialgewebes vom behandelnden Spital zu einer spezialisierten Einheit, in der das Gewebe fachgerecht kryokonserviert werden kann, wurde bereits beschrieben und wird voraussichtlich zur Bildung von Netzwerken führen. Bereits jetzt wurden in der Schweiz, in Deutschland und in Frankreich einige Initiativen zur Netzwerkbildung initiiert (Tab. 4). Da bislang nur Berichte über erfolgreiche Replantationen vorliegen, kann derzeit nicht abschliessend beurteilt werden, wie effektiv diese neue Methode ist und unter welchen Voraussetzungen die Anlage einer Fertilitätsreserve angeboten werden sollte.

Literatur

- Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, Storer B, Bensinger WL, Storb R, Appelbaum FR, Forman SJ, Blume KG, Martin PJ: Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002;100:415–419.
- Giri N, Vowels MR, Barr AL, Mameghan H: Successful pregnancy after total body irradiation and bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:93–95.
- Hershlag A, Schuster MW: Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77:419–421.
- Worel N, Biener D, Kalhs P, Mitterbauer M, Keil F, Schulenburg A, Höcker P, Dieckmann K, Fischer G, Rosenmayr A, Linkesch W, Hinterberger W, Lechner K, Greinix HAT: Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:619–626.
- Liu J, Malhotra R, Voltarelli J, Stracieri AB, Oliveira L, Simoes BP, Ball ED, Carrier E: Ovarian recovery after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:275–278.
- Watson M, Wheatley K, Harrison GA, Zittoun R, Gray RG, Goldstone AH, Burnett AK: Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: analysis of the MRC AML 10 trial. *Cancer* 1999;86:1231–1239.
- Rovó A, Tichelli A, Passweg JR, Heim D, Meyer-Monard S, Holzgreve W, Gratwohl A, De Geyter C: Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of GvHD. *Blood* 2006;108:1100–1105.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AN, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;18:2917–2931.
- 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. *Hum Reprod* 1998;13:3256–3261.
- Kelleher S, Wishart SM, Liu PY, Turner L, Di Pierro I, Conway AJ, Handelsman DJ: Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage. *Hum Reprod* 2001;16:2632–2639.
- Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, Thomas AJ Jr, Agarwal A: Cryopreservation of sperm from patients with leukemia: is it worth the effort? *Cancer* 1999;85:1973–1978.

- 12 Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A: Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 2003; 97:1624–1629.
- 13 Rovó A, Daikeler T, Stern M, Halter J, Studt JD, Buser A, Heim D, Rischewski J, Medinger M, Tyndall A, Gratwohl A, Tichelli A: Physical and not mental health is impaired in very long-term survivors after HSCT compared with their respective donors: a paired analysis. *Blood* 2008;111:1740–1741.
- 14 Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, Rosenberg R, Przepyszny M, Rein A, Winer EP: Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4174–4183.
- 15 Strong M, Peche W, Scaife C: Incidence of fertility counselling of women of child-bearing age before treatment for colorectal cancer. *Am J Surg* 2007;194:765–768.
- 16 Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007;25:2798–2803.
- 17 Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF: Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995;85:504–508.
- 18 Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, Levine DA, Chi DS, Barakat RR: Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103: 807–813.
- 19 Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH: Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008;110: 345–353.
- 20 Muzii L, Palaia I, Sansone M, Clacagno M, Plotti F, Angioli R, Panici PB: Laparoscopic fertility-sparing staging in unexpected early-stage ovarian malignancies. *Fertil Steril* 2008, E-pub ahead of print.
- 21 Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ: Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008;89: 166–173.
- 22 Oktay K, Sönmezer M: Gonadotropin-releasing hormone analogs in fertility preservation – lack of biological basis? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:488–489.
- 23 Wildiers H, Neven P, Amant F, D’Hooghe T, Paridaens R: Fertility preservation in (breast) cancer patients: is it safe? *J Clin Oncol* 2006; 24:5335–5336.
- 24 Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT: Preliminary experience of the use of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist in ovulation induction/in-vitro fertilization prior to cancer treatment. *Hum Reprod* 1999;14:2665–2668.
- 25 Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K: Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2197–2200.
- 26 Porcu E, Venturoli S: Progress with oocyte cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:273–279.
- 27 Bianchi V, Coticchio G, Distratis V, Di Giusto N, Flamigni C, Borini A: Differential sucrose concentration during dehydration (0.2 mol/l) and rehydration (0.3 mol/l) increases the implantation rate of frozen human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2007; 14:64–71.
- 28 De Geyter M, Steimann S, Holzgreve W, De Geyter C: First delivery of healthy offspring after freezing and thawing of oocytes in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2007;137:443–447.
- 29 Oktay K, Cil AP, Bang H: Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:70–80.
- 30 Fahy GM, MacFarlane DR, Angell CA, Meryman HAT: Vitrification as an approach to cryopreservation. *Cryobiology* 1984;21:407–426.
- 31 Van den Bergh M, Hohl MK, De Geyter C, Stalberg AM, Limoni C: Ten years of Swiss National IVF Register FIVNAT-CH: are we making progress? *Reprod Biomed Online* 2005;11:632–640.
- 32 Silber SJ, De Rosa M, Pineda J, Lenahan K, Grenia D, Gorman K, Gosden RG: A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008;23:1531–1537.
- 33 Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z: Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA* 2001;286:1490–1493.
- 34 Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt KLT, Nyboe Andersen A, Ernst E: Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008;23:2266–2272.
- 35 Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid A, van Langendonck A: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405–1410.
- 36 Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel E, Schiff E, Dor J: Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353:318–321.
- 37 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. *Oncologist* 2007;12: 1437–1442.