

Fertilitätsberatung bei Tumorpatienten

Heutige Optionen in der Reproduktionstherapie

Trotz der zunehmenden Verbesserung der Lebenserwartung bleiben Krebserkrankungen weiterhin ein Langzeitproblem, das auch junge Erwachsene und Kinder betrifft. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die ihre Familienplanung zum Zeitpunkt der Diagnose noch nicht abgeschlossen haben, ist in den letzten Jahren gestiegen und damit die Nachfrage nach einer Fertilitätsberatung und der Anlage einer Fertilitätsreserve. Der Beitrag bezieht sich auf Frauen und Männer mit Krebserkrankung im reproduktiven Alter.

MADDALENA MASCIOCCHI¹, CHRISTIAN DE GEYTER²

SZO 2024; 1: 24–29



Foto: z/vg

Maddalena Masciocchi

Bereits vor 50 Jahren erschienen die ersten Veröffentlichungen, bei denen die Therapieplanung zur Erhaltung der Fruchtbarkeit berücksichtigt wurde. Initial ging es um Tumoren im Bereich der Gonaden (z. B. Hodenkarzinome und Teratome). Bei nicht abgeschlossener Familienplanung wurde eine Operation mit Erhalt der Gonaden bevorzugt. Ende der 1970er-Jahre wurde die Kryokonservierung von Spermien bei jungen Männern mit Krebs oder vor gonadotoxischen Autoimmunerkrankungen empfohlen und etabliert (1).

In den 1980er-Jahren wurden die ersten Fallberichte, welche die Auswirkungen der Strahlen- und der Chemotherapie auf die ovarielle Funktion gezeigt haben, veröffentlicht. Das Alter bei der Diagnose und die Dosis der Strahlentherapie sowie die Kombination der in der Chemotherapie enthaltenen Medikamente gelten als die wichtigsten Risikofaktoren, welche das Ausmass der Schädigung der Fruchtbarkeit nach Ende der Therapie beeinflussen. Bisher konnte keine erhöhte fetale Fehlbildungsrate nachgewiesen werden in Schwangerschaften nach erfolgten Chemotherapien (2). Sicherheitshalber sollte eine Konzeption mindestens 6 Monate nach Abschluss einer Chemotherapie erfolgen. Seither gewann das Thema immer mehr an Bedeutung, und die Fertilitätsberatung gehört heute zum Behandlungsstandard einer jeden Person, bei der ein Tumor diagnostiziert und eine potenziell gonadotoxische Therapie notwendig wird (3).

Interdisziplinäres Vorgehen zum Fertilitätserhalt vor Krebsbehandlung

Laut den ESMO-Clinical-Practice-Leitlinien sollen alle Krebspatientinnen und -patienten im fruchtbaren Alter eine Fertilitätsberatung erhalten. Auch im Bereich der pädiatrischen Onkologie ist vorgesehen, die Fertilitätsberatung als Standard zu etablieren (4). Diese sollte idealerweise kurz nach Diagnosestellung und während der Behandlungsplanung geschehen. Alle Patientinnen und Patienten mit potenziellem Interesse an der Anlage einer Fertilitätsreserve sollen so schnell wie möglich einem geeigneten Fertilitätsspezialisten zugewiesen werden. Hier spielt die Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Hämatologen, Senologen, Gynäkologen und Fertilitätsspezialisten eine entscheidende Rolle (5).

Die folgenden Themen werden bei onkologischen Patientinnen und Patienten während der Beratung erörtert:

- aktueller oder latenter Kinderwunsch
- zukünftige Gesundheit und Prognose der Tumorerkrankung
- Einfluss der Krankheit und/oder der geplanten Therapie auf die Fertilität und auf die Gonadenfunktion
- Chancen für eine zukünftige Schwangerschaft
- Risiken für eine Schwangerschaft und für die Nachkommen sowie
- ggf. die Notwendigkeit einer Verhütung während der Behandlung.

1. Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie, Universitätsspital Basel

2. Universität Basel

Eine Fertilitätsberatung soll auf der Grundlage der Patientin/des Paares sowie von krankheits- und behandlungsbezogenen Faktoren individualisiert durchgeführt werden, wobei das Interesse der Patientin/des Patienten, die Art der Behandlung und die damit verbundene Gonadotoxizität sowie das Alter die wichtigsten Variablen sind (6).

Einschätzung der Gonadotoxizität

Die durch verschiedene onkologische Therapien bedingten Risiken für eine Azoospermie oder Amenorrhö sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Gonadotoxizität bei Männern

Bei Männern sind die Spermatogonien die wichtigsten Targets einer zytotoxischen Therapie. Die schädigende Wirkung ist von der Konzentration des Medikaments und/oder der Dosis der Radiotherapie abhängig. Die schwerste Schädigung der Spermatogonien und des Keimepithels wird durch Alkylanzien und/oder platinhaltige Komponenten verursacht (7).

Eine Radiotherapiedosis von 0,1 Gray (Gy) führt zu einem kurzfristigen Sistieren der Spermatogenese, während eine Dosis von > 6 Gy die Apoptose der Spermatogonien bewirkt. Infolgedessen kommt es zur langfristigen oder permanenten Azoospermie. Für die Schädigung der Leydig-Zellen mit anschließendem Testosteronmangel braucht es deutlich höhere Dosen (ca. 20–30 Gy) (8).

Gonadotoxizität bei Frauen

Bei Frauen beeinträchtigen Chemotherapeutika häufig die Anzahl der in den Ovarien befindlichen Primordialfollikel (sogenannte Ovarialreserve). Klinisch tritt während und nach der Chemotherapie sehr häufig eine transiente Amenorrhö auf. Bestimmte Substanzen (z. B. Alkylanzien) verursachen sehr oft eine persistierende hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz. Darüber hinaus löst die durch Chemotherapeutika beeinträchtigte Ovarialreserve Unfruchtbarkeit und später ein vorzeitiges Ovarialversagen aus (7).

Die Auswirkungen von zielgerichteten Therapien (wie z. B. monoklonalen Antikörpern) und Immuntherapien sind noch nicht bekannt. Begrenzte Daten hinsichtlich des HER2 (anti human epidermal growth factor receptor 2) deuten bis anhin nicht auf eine Gonadotoxizität.

Die Auswirkungen einer Radiotherapie auf die Ovarialreserve ist komplexer, da diese von der Strahlendosis, der Fraktionierung und dem Bestrahlungsfeld abhängig sind (Tabelle 2).

Endokrine Therapien können sich indirekt auf die Fruchtbarkeit auswirken, indem sie das Zeitintervall bis zum eigentlichen Schwangerschaftseintritt

verzögern und während dieser Zeit die Ovarialreserve aufgrund des Alterns der Patientin abnimmt. Tamoxifen kann nach Ende der Therapie mit einer Amenorrhö einhergehen (9). Die Anti-Müller-Hormon-(AMH-)Konzentration bleibt jedoch unverändert (10).

Um die Ovarialreserve nach einer onkologischen Behandlung zu prüfen, kann die AMH-Konzentration bestimmt werden. Bis zu 12 Monate nach Beendigung der Chemotherapie kann es dauern, bis der Menstruationszyklus wieder beginnt. Erst 1 Jahr nach Ende der Chemotherapie kann die Ovarialreserve anhand einer Bestimmung der AMH-Konzentration beurteilt werden. Die AMH-Konzentration korreliert zwar mit der Ovarialreserve, nicht jedoch mit der Wahrscheinlichkeit für eine Spontankonzeption.

Einige Krebserkrankungen (Ovarial-, Endometrium- und Zervixkarzinom) können zu anatomischen oder funktionellen Veränderungen in den Ovarien, im Uterus und in der Zervix führen, welche ebenfalls die zukünftige Fertilität beeinträchtigen können.

Optionen zum Fertilitätserhalt

Beim Mann

Die Kryokonservierung von Samenzellen ist eine weitverbreitete und etablierte Methode, um das Fortpflanzungspotenzial beim Mann zu erhalten. Nach dem Auftauen der eingefrorenen Spermien

Tabelle 1:
Azoospermie- und Unfruchtbarkeitsrisiko bei Krebspatienten*

Risiko	Behandlung
Hohes Risiko	RT Ganzkörper-RT Testikuläre RT: Keimzellen > 20 Gy Leydig-Zellen > 30 Gy CHT-Alkylanzien mit CED: Keimzellen > 5 g/m ² Leydig-Zellen > 20 g/m ² Konditionierung CHT für SZT
Mittleres Risiko	Testikuläre RT > 6 Gy Alkylanzien (Thiotepa, Cisplatin wenn < 0,6 g/mm ² Oxaliplatin, Carboplatin, Dacarbazin) Anthrazyline (Doxorubicin, Idarubicin, Daunorubicin) Mitoxantron Antimetaboliten (Cytrabin, Gemcitabin)
Niedriges Risiko	Antimetabolite (Mercaptopurin, Methotrexat, Fludarabin) Tubulin-binding agents/Vinca alkaloids (Vincristin, Vinblastin) Topoisomerasehemmer (Etoposid) Antitumorale Antibiotika (Bleomycin, Mytomycin)
Unbekanntes Risiko	Antimetaboliten (Fluorouracil, Thioguanin) Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) Topoisomerasehemmer (Irinotecan, Topotecan, Teniposid) Immuntherapie (monoklonale Antikörper und kleine Moleküle)

Abkürzungen:
RT: Radiotherapie, CHT: Chemotherapie, SZT: Stammzellentransplantation, CED: Cyclophosphamide equivalent dose
*adaptiert nach Lee et al. (25), es handelt sich um Beispiele, Liste ist nicht vollständig

liegen die Erfolgchancen einer Therapie mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) etwa bei 49% (95%-KI: 44–53%) (11). Die Dauer der Kryokonservierung von Samenzellen korreliert nicht mit dem Behandlungsergebnis nach dem Auftauen. Die Kryokonservierung von Spermien ist bei Jugendlichen ab dem Tanner-Stadium II bis III möglich. Falls keine Ejakulation möglich ist, kann eine Elektroejakulation in Betracht gezogen werden. Sollten keine Spermien im Samen gefunden werden, kann je nach klinischer Situation eine (chirurgische) testikuläre Spermienextraktion (TESE oder Mikro-TESE) angeboten werden (12) (*Abbildung 1*).

Bei Bestrahlung ist vor der Radiotherapie ein Hodenschutz ratsam. Damit werden nicht nur die Sertoli-Zellen und die Spermienproduktion, sondern auch die Leydig-Zellen, die für die Testosteronproduktion zuständig sind, geschützt (13).

Während einer Chemotherapie wurde eine Hormonsuppression mit einem lang wirkenden GnRH-Analogon als unwirksam bezeichnet.

Bei der Frau

Kryokonservierung von Oozyten/Embryonen

Seit der Einführung der Vitrifikation können Oozyten und Embryonen vor Beginn einer gonadotoxischen Therapie sicher und ohne wesentliche Beeinträchtigung der Entwicklungsfähigkeit des reproduktiven Materials kryokonserviert werden (14). Für die Kryokonservierung von Embryonen als die meist etablierte Methode braucht es die Anwesenheit eines Partners. Das schweizerische Fortpflanzungsmedizingesetz schreibt fest, dass die kryokonservierten Embryonen dem Paar gehören und nur mit dem Einverständnis beider Partner aufgetaut und übertragen werden können.

Dagegen kann die Kryokonservierung von Oozyten erfolgen, ohne dass ein Partner involviert ist, denn die Eizellen gehören der Patientin. Seit der Etablierung der Vitrifikation ist dieses Vorgehen effizienter geworden und wird nicht mehr als experimentelle Methode betrachtet (*Abbildung 2*).

Vorbereitung mittels hormoneller Stimulation

Für die Kryokonservierung von Oozyten und Embryonen wird vorgängig eine hormonelle Stimulation mit Gonadotropinen benötigt, die zirka 2 Wochen dauert. Im Prinzip kann die Stimulation der Ovarien jederzeit im Menstruationszyklus begonnen werden (random start stimulation), auch während der Lutealphase. Falls nicht genügend Eizellen entnommen werden können, kann eventuell sofort nach der Gewinnung der Eizellen eine zweite Stimulationsbehandlung initiiert werden (double stimulation) (15). Bei östrogenrezeptorpositiven Krebserkrankungen wird eine Begleitbehandlung mit Aromatasehemmern (z. B. Letrozol 2 x 2,5 mg/Tag) während der Stimulation empfohlen, damit kann die maximale Östradiolkonzentration auf die Hälfte reduziert werden (16). Diese hat weder Einfluss auf die Anzahl der entnommenen Oozyten noch auf kongenitale Krankheiten bei den Kindern.

Mehrere Studien zeigen, dass eine Stimulation der Ovarien zur Kryokonservierung von Oozyten/Embryonen die Überlebenschancen von Patientinnen mit Brustkrebs sowie von denjenigen mit anderen Malignomen nicht beeinträchtigt.

Ganz wesentlich ist, dass die Stimulation der Ovarien vor Beginn einer Chemotherapie durchgeführt wird und dass aufgrund dessen sich die Tumorthherapie um 10 bis 14 Tage verzögert. Diese Verzögerung kann nur in Absprache mit den behandelnden Onkologen erfolgen.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Kryokonservierung von chirurgisch entnommem Ovargewebe ist eine Alternative für den Fall, dass nicht ausreichend Zeit für die Anlage einer Fertilitätsreserve bleibt. Beide Methoden

Tabelle 2:

Risiko für Amenorrhö bei Krebspatientinnen*

Risiko	Behandlung
Hohes Risiko > 80 %	Konditionierung CHT für SZT Ganzkörper-RT Chemotherapie 6 Zyklen CMF, CEF, CAF und TAC bei Frauen > 40 J. 6 Zyklen eskaliertes BEACOPP bei Frauen > 30 J.
Mittleres Risiko 20–80 %	6 Zyklen CMF, CEF, CAF und TAC bei Frauen 30–39 J. 4 Zyklen AC bei Frauen > 40 J. 6–8 Zyklen eskaliertes BEACOPP bei Frauen < 30 J. 6 Zyklen CHOP und DA-EPOCH bei Frauen > 35 J. FOLFOX bei Frauen > 40 J.
Niedriges Risiko < 20 %	6 Zyklen CMF, CEF, CAF und TAC bei Frauen < 30 J. 4 Zyklen AC bei Frauen < 40 J. 2 Zyklen eskaliertes BEACOPP ABVD AML- und ALL-Therapie Bevacizumab
Unbekanntes Risiko	Immuntherapie Zielgerichtete Therapien (monoklonale Antikörper und kleine Moleküle)

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid
ALL: akute lymphatische Leukämie
AML: akute myeloische Leukämie
BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Procarbazine
CAF: Cyclophosphamid, Doxorubicin, 5-Fluorouracil
CEF: Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-Fluorouracil
CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CHT: Chemotherapie
CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
DA-EPOCH: dosisadjustiertes Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin
FOLFOX: Folsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin
RT: Radiotherapie
SZT: Stammzellentransplantation
TAC: Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid

*adaptiert nach Lee et al. (25), es handelt sich um Beispiele, Liste ist nicht vollständig

können kombiniert werden, wenn das Risiko für eine Amenorrhö nach der geplanten Therapie sehr hoch sein sollte.

Für die Anlage einer Fertilitätsreserve mittels Kryokonservierung von Ovargewebe wird üblicherweise laparoskopisch eine unilaterale Teilovarektomie (mit Entfernung der Corticalis des Ovars, in dem sich die Primordialfollikel befinden) vorgenommen. Falls das Risiko für eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz nach der geplanten Tumorthherapie als sehr hoch eingeschätzt wird, kann ein ganzes Ovar entfernt und in Schnipseln kryokonserviert werden. Dazu ist keine Vorbehandlung notwendig, die Operation kann kurzfristig geplant werden: Die Chemotherapie kann dann theoretisch am ersten postoperativen Tag beginnen. Die Kryokonservierung von Ovargewebe wird nur in Zentren durchgeführt, die über die besondere Expertise beim Einfrieren und Auftauen von Ovarialgewebe verfügen.

Retransplantation

Derzeit ist die Retransplantation die einzige etablierte Methode, um die Ovarialfunktion mittels eingefrorenem Ovarialgewebe wiederherzustellen. Sie gilt heute nicht mehr als experimentell. Mehr als 500 Frauen weltweit haben inzwischen eine oder mehrere Reimplantationen erhalten. In 95% der Fälle wurde die Ovarialfunktion wiederhergestellt, diese blieb für jeweils 4 bis 5 Jahre wirksam (17). Bislang wurden mehr als 200 Kinder geboren, am häufigsten nach Spontankonzeption (18). Die Erfolgsrate bei einer Therapie mittels In-vitro-Fertilisation (IVF)/ICSI ist tiefer im Vergleich zu Patientinnen ohne vorherige Ovarretransplantation. Die Erfolgsrate ist vor allem vom Alter der Frau bei Entnahme und Kryokonservierung des Ovarialgewebes sowie von der Follikeldichte des biopsierten Gewebes abhängig (19).

Bei dieser Methode ist die mögliche Reaktivierung von Tumorzellen im reimplantierten Ovarialgewebe ein Problem, vor allem bei Tumoren im Bereich des Beckens oder bei hämatologischen Erkrankungen wie Leukämie, Neuroblastom oder Burkitt-Lymphom (20). Vor der Reimplantation wird deshalb empfohlen, dieses Gewebe auf das Vorhandensein von Mikrometastasen zu testen (Histologie, Immunhistochemie und PCR).

Transposition der Ovarien und Schutz der Ovarien bei Bestrahlung

Die Transposition eines Ovars ausserhalb des Bestrahlungsfelds ist eine seit Langem verwendete Methode, um die Auswirkungen der Bestrahlung auf die Ovarialreserve zu reduzieren (21). Die Erfolgchancen liegen aufgrund von Durchblutungsstörungen und Streustrahlungen bei 50 bis

65%. Der Schutz der Ovarien bei Bestrahlung wird regelmässig kontrolliert, so wird die Radiotherapiedosis auf 4 bis 5 Gy reduziert. Ein Abstand von mindestens 2 cm sollte eingehalten werden, um das Risiko bei möglichen Bewegungen der inneren Organe während der Bestrahlung zu minimieren.

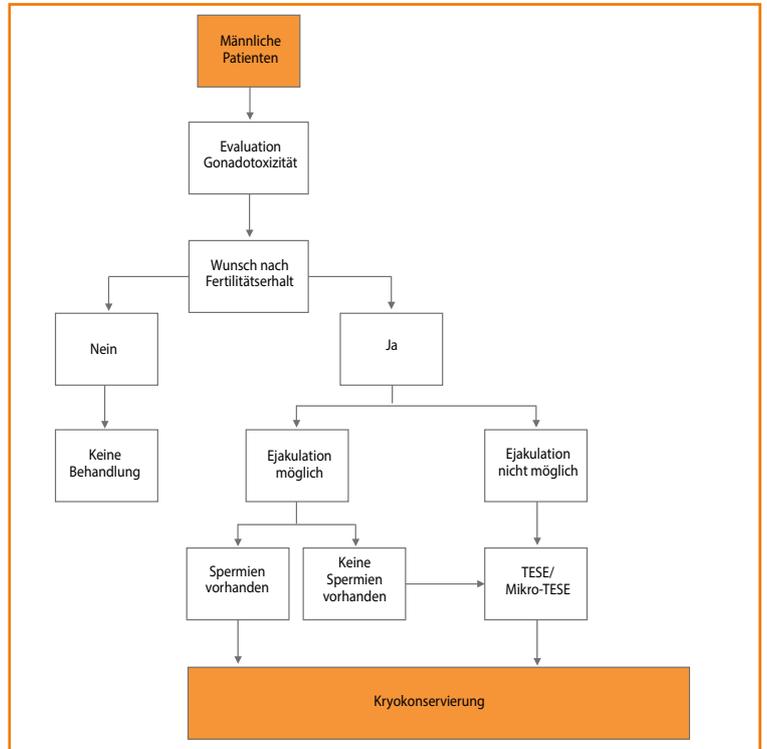


Abbildung 1: Flussdiagramm zum Fertilitätserhalt bei männlichen Krebspatienten

TESE: testikuläre Spermienextraktion
Mikro-TESE: mikrochirurgische Spermienextraktion

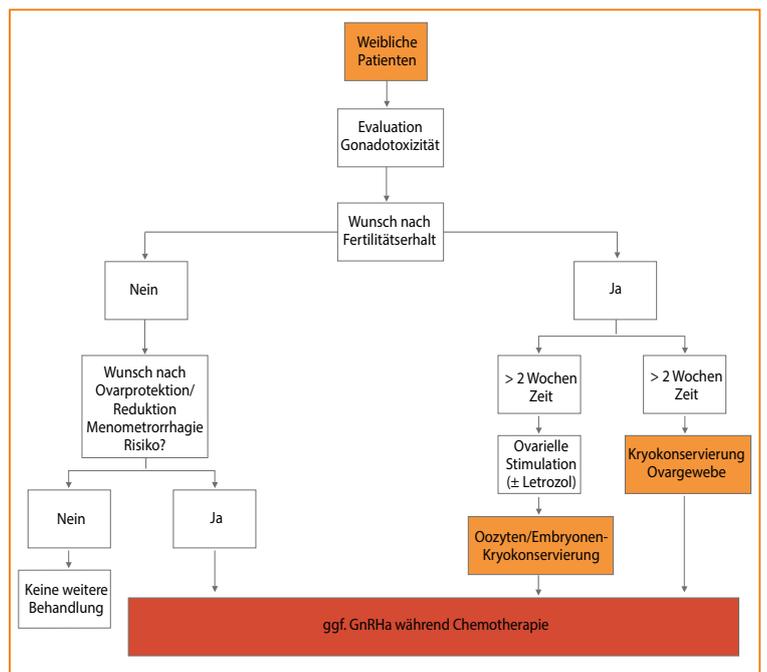


Abbildung 2: Flussdiagramm zum Fertilitätserhalt bei weiblichen Krebspatientinnen

GnRH: langwirkende Gonadorelin-Agonisten

Merkpunkte

- Eine Fertilitätsberatung soll allen Tumorpatientinnen und -patienten vor und im reproduktionsfähigen Alter angeboten werden. Bei betroffenen Kindern soll diese Beratung vorzugsweise im Beisein der Eltern stattfinden.
- Die Kryokonservierung von Spermien oder Oozyten/Embryonen ist die bevorzugte Methode für die Anlage einer Fertilitätsreserve.
- Sollte keine ausreichende Zeit für eine Stimulation der Follikelreifung in den Ovarien zur Verfügung stehen, kann die Ovarbiopsie mit Kryokonservierung von Ovargewebe in Betracht gezogen werden. Hier muss das Risiko für eine Reimplantation von malignen Zellen berücksichtigt werden, das vom Tumortyp und dessen Lokalisation abhängig ist.
- Das Alter der Frau zum Zeitpunkt der Tumorerkrankung ist die wichtigste Determinante für den Erfolg einer Schwangerschaft. Die Patientinnen sollen klar über ihre altersabhängigen Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft aufgeklärt werden.

Diese Methoden sind vor allem für Frauen < 40 Jahre geeignet, bei denen eine Bestrahlung des Beckens bei Zervix-, Vaginal-, Rektum- oder Anuskarzinom sowie bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom oder Ewing-Sarkom im Becken indiziert ist. Derzeit liegen aber noch keine Studiendaten bezüglich Langzeit-Follow-up und Fertilitätsverlust nach Ende der Bestrahlung vor (5).

Ovarprotektion mit einem lang wirkenden GnRH-Agonisten

Im Rahmen einer Chemotherapie könnten die Ovarien durch eine Unterdrückung der Ovarialfunktion mit der Verabreichung eines lang wirkenden Gonadorelin-Agonisten (GnRHa) geschützt werden. Inzwischen wurde eine gewisse Wirksamkeit dieser medikamentösen Methode wissenschaftlich belegt. Eine Metaanalyse bei hormonpositiven sowie hormon-negativen Brustkrebspatientinnen zeigte eine statistisch signifikante niedrigere Inzidenz von prä-maturer Ovarialinsuffizienz (POI) nach Verabreichung von GnRHa (30,9% vs. 14,1%) und eine höhere Schwangerschaftsrate (incidence rate ratio [IRR]: 1,83; 95%-KI: 1,06–3,15). Bei prämenopausalen Frauen mit hämatologischen Krebserkrankungen untersuchten 4 randomisierte Studien die Wirksamkeit einer Verabreichung von lang wirkenden GnRH-Agonisten während der Chemotherapie: Dabei konnte jedoch kein protektiver Effekt für die Fertilität nachgewiesen werden. Bei Frauen mit Ovarialkarzinom ergab eine prospektive, randomisierte Studie mit 30 prämenopausalen Frauen eine niedrigere Inzidenz von POI nach Behandlung mit einem GnRH-Agonisten (22). Es liegen aber keine Daten bezüglich einer Schwangerschaftsrate nach Ende der Therapie vor.

Nach aktueller Evidenz soll eine Ovarprotektion mit GnRHa allen prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen empfohlen werden, wenn eine neoadjuvante Chemotherapie geplant ist. Bei prämenopausalen Patientinnen mit anderen Krebserkrankungen ist die Evidenz weiterhin nicht gegeben. Trotzdem

kann ihre Anwendung erwogen werden, um das Risiko für Menometrorrhagien während der Chemotherapie zu vermeiden.

Aussicht auf weitere Methoden

Experimentelle Methoden werden zurzeit erforscht: Ein künstliches Ovar, in das Follikel transferiert werden, könnte das Risiko für eine Reimplantation maligner Zellen vermeiden. In Mausmodellen konnten bisher wachsende antrale Follikel beobachtet werden (23).

Die In-vitro-Maturation der primordialen Follikel wird ebenfalls erforscht, mit dem Ziel, direkt reife Eizellen für eine IVF ohne vorherige Reimplantation des Ovarialgewebes zu gewinnen (24).

Schlussbemerkungen

Die Beratung zur Anlage einer Fertilitätsreserve gehört heute zur Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine potenziell gonadotoxische Therapie vorgesehen ist.

Eine individuelle Beratung mit Besprechung aller möglichen Optionen und ein multidisziplinärer Ansatz zur Konsensfindung mit allen behandelnden Ärzten ist unverzichtbar, sodass die Patientinnen und Patienten für sich die bestmögliche Entscheidung abwägen können.

An diversen Therapien wird geforscht, um in der Zukunft neue und eventuell weniger invasive Ansätze anbieten zu können, so dass eine hohe Lebensqualität ermöglicht werden kann. ■

*Dr. med. Maddalena Masciocchi
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
Universitätsfrauenklinik
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
4031 Basel
E-Mail: maddalena.masciocchi@usb.ch*

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Delafontaine D, Taillemite J-L: Sperm preservation for young cancer patient. *Contracept Fertil Sex.* 1977; 5:131–138.
2. Fisher B, Cheung AYC: Delayed effect of radiation therapy with or without chemotherapy on ovarian function in women with Hodgkin's disease. *Acta Radiol Oncol.* 1984; 23: 43–48.
3. De Geyter C, De Geyter M., Wight E.: Erhaltung der Fertilität bei Tumorerkrankungen. *Gynakol Geburtsh Rundsch.* 2009; 49: 80–86.
4. Diesch T et al.: Fertility preservation in pediatric and adolescent cancer patients in Switzerland: A qualitative cross-sectional survey. *Cancer Epidemiol.* 20016; 44: 141–146.
5. Lambertini M et al.: Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1664–1678.
6. Von Wolff M, Nawroth F.: Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. *Indikationstellungen. Ferti Protekt.* 2020; 28–35.
7. Rovó A et al.: Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood.* 2006; 108: 1100–1105.
8. De Felice F et al.: Radiation effects on male fertility. *Andrology.* 2019; 7: 2–7.
9. Zhao J et al.: What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast cancer patients: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145: 113–128.

10. Dezellus A et al.: Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2017; 79: 72–80.
11. Hourvitz A et al.: Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2008; 90: 557–563.
12. Nangi AK, Krieg SA, Kim SS.: Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertil Steril*. 2013; 100: 1203–1209.
13. Ishiguro H et al.: Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39: 483–490.
14. 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.
15. Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT.: Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Hum Fertil*. 2007; 20: 248–253.
16. Kim J, Turan V.: Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 1364–1331.
17. Donnez J, Dolmans MM.: Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. 2015; 32: 1167–1170.
18. Dolmans MM, Donnez J.: Fertility preservation in women for medical and social reasons: Oocytes vs ovarian tissue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021; 70: 63–80.
19. Jensen AK et al.: Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod*. 2015; 30: 2838–2845.
20. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T.: Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2013; 99: 1514–1522.
21. Gubbala K et al.: Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; A systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2014; 7: 1–10.
22. Lambertini M et al.: 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.
23. Paulini F et al.: Survival and growth of human preantral follicles after cryopreservation of ovarian tissue, follicle isolation and short-term xenografting. *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 425–432.
24. Telfer EE, Andersen CY.: In vitro growth and maturation of primordial follicles and immature oocytes. *Fertil Steril*. 2021; 115: 1116–1125.
25. Lee SJ et al.: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2917–2931.