

## Fertilitätsprotektion vor Onkologischer Therapie

Gerald Gitsch, Aida Hanjalic-Beck, Stephanie Friebe, Universitäts-Frauenklinik Freiburg

**Einleitung.** Bei Frauen und Männern im reproduktionsfähigen Alter kann eine Chemo- oder Strahlentherapie zur Unfruchtbarkeit und Hormonmangelerscheinungen führen. Deshalb sollte möglichst immer eine rechtzeitige Aufklärung der Patienten über diese Problematik und ergreifen der fruchtbarkeitserhaltenden Möglichkeiten – Fertilitätsprotektion – vor einer Chemo- oder Strahlentherapie erfolgen.

**Hintergrund.** Jährlich erkranken in Deutschland ca. 15 000 junge Patienten im Alter von 15-39 Jahren an einer Krebserkrankung (GEKID 2009). Infolge der modernen onkologischen Therapie hat sich die Überlebensrate und Heilungschance für diese Patienten deutlich verbessert. Als Langzeit-Überlebende können sie ein hohes Lebensalter erreichen und haben eine normale Lebensperspektive, zu der auch Familienplanung gehört. Obwohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krebserkrankung das Thema «Kinderwunsch» für viele Patientinnen von sekundärer Bedeutung ist, wünschen sich nach einer Umfrage 76 % der Frauen und Männer im Alter von 18-35 Jahren bereits zu diesem Zeitpunkt später ein Kind (Schover et al. 1999). Eine Umfrage an 2754 Patienten nach einer onkologischen Diagnose ergab, dass 90 % der Patienten, unabhängig vom Geschlecht, Kinderwunsch haben – das gleiche Ergebnis wie in der Allgemeinbevölkerung (Hohmann et al., 2011).

Während der Geschlechtsreife einer Frau nimmt die Fertilität stets ab. Ursächlich dafür ist die Erschöpfung der bereits vorgeburtlich angelegten Eizellreserve in den Eierstöcken. Durch Bestrahlung im Unterbauch bzw. durch eine Chemotherapie kann diese Reserve an Eizellen vorzeitig verbraucht werden. Die Folge davon ist ein Verlust der Eierstocksfunktion (POF-premature ovarian failure) mit daraus resultierenden Sterilität und Hormonmangelsituation im Sinne des vorzeitigen Klimakteriums. Der Hormonmangel führt zu Symptomen wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, Libidoverlust,

Trockenheit der Schleimhaut und Osteoporose, vergleichbar mit Symptomen der Wechseljahre jenseits der letzten Periodenblutung.

Die Bildung der Samenzellen beim Mann setzt sich von Pubertät an bis ins hohe Alter fort. Im Hoden werden neben den Samenzellen auch Hormone wie Testosteron produziert. Infolge der Strahlen- und Chemotherapie kann es zum Verlust der Fruchtbarkeit kommen, weil keine oder nur unzureichend Samenzellen produziert werden. Des Weiteren kann auch die Produktion von männlichen Hormonen (Testosteron) gestört werden, was zur Müdigkeit, Muskelschwund und Libidoverlust führen kann. Dies tritt seltener ein, weil hormonproduzierende Zellen im Hoden gegenüber Chemo- und Strahlentherapie widerstandsfähiger sind.

Die Häufigkeit der Schädigung der Eierstöcke und der Hoden unterscheiden sich für die verschiedenen Zytostatika und sind vom Alter der Patienten, sowie von der verwendeten Gesamtdosis der Substanzen abhängig. Bei Frauen führt die Chemotherapie je nach Alter und Chemotherapieregime in 40- 80% zu POF und damit zu vorzeitigen Wechseljahren, das Risiko steigt mit dem Alter an. Die Gonadentoxizität ist substanzenabhängig, eine Übersicht zu den häufigsten Zytostatika ist in der Tabelle 1 dargestellt. Bei Männern kommt es nach einer Chemotherapie häufig zum totalen Verlust der Spermienbildung, diese Störung ist jedoch nicht immer bleibend. Die Neubildung der Spermien kann sich Monate bis Jahre später erholen, abhängig vom Alter des Patienten und von den eingesetzten Zytostatika.

Die Strahlentherapie kann ebenfalls eine dauerhafte Schädigung der Eierstöcke und der Hoden zur Folge haben. Bereits eine Bestrahlungsdosis von 2 Gy kann zum Verlust von 50% der Oozyten führen (Wallace et al. 2003). Das Ausmaß ist dosis- und altersabhängig mit geringerem Risiko in jüngeren Jahren.

**Diagnostik.** Der Verlust der Eierstocksfunktion geht mit klinischen Symptomen wie

dem Ausbleiben der Periode, Hitzewallungen oder Trockenheit der Schleimhäute einher. Die sonographische Darstellung der Eierstöcke zeigt wenige Antralfollikel im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen. In der Blutuntersuchung kann ein Mangel an Östrogen festgestellt werden, gleichzeitig sind die die Eierstöcke regulierenden Hormone der Hypophyse wie Follikelstimulierendes-Hormon FSH erhöht. Als Marker für die verbliebene Eierstocksreserve wird neuerdings das Anti-Müller-Hormon (AMH) eingesetzt. Das Hormon wird bei Frauen von den im Eierstock noch „schlafenden“ Eizellen (Primär- und Sekundärfollikel) gebildet und seine Konzentration im Blut nimmt mit zunehmendem Alter ab. Erniedrigte Werte für AMH sprechen für eine Schädigung der Eierstöcke und Verkürzung der noch verbleibenden fruchtbaren Zeit, noch bevor Zyklusstörungen und Ausbleiben der Periode eintreten. Somit ist mit der AMH-Bestimmung eine sehr frühe Diagnostik der Eierstockreserve möglich. Es kann zyklusunabhängig und sogar während der Pilleinnahme oder während einer Schwangerschaft bestimmt werden.

Bei Männern empfiehlt es sich frühestens 6-12 Monate nach Beendigung der Chemo- oder Strahlentherapie eine Samenanalyse (Spermogramm) vornehmen zu lassen. Bei Einschränkung der Samenqualität ist eine erneute Kontrolle frühestens nach 3 Monaten durchzuführen, weil die Samenzellbildung im Hoden und Nebenhoden ca. 3 Monate benötigt. In manchen Fällen kann es bis zu 5 Jahren dauern, bis die Samenzellbildung sich erholt hat. Der Hormonmangel wird durch die Bestimmung der Testosteronkonzentration im Blut festgestellt.

**Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion bei Frau.** Abhängig vom Alter der Patienten, der geplanten onkologischen Therapie und ihrer Dringlichkeit, sowie vom Partnerstatus kommen verschiedene protektive Maßnahmen zum Einsatz, die im Folgenden erläutert werden. Bei der Beratung wird die Zusammenarbeit mit reproduktionsmedizinischen Zentren empfohlen, die das ganze Spektrum der fertilitätserhaltenden Maßnahmen anbieten und dieses zügig durchführen können. Seit 2006 bietet das Netzwerk für fertilitätserhaltende Maßnahmen

bei einer Chemo- oder Strahlentherapie FertiPROTEKT Informationen und konkrete Hilfestellung für Ärzte und Patientinnen ([www.fertiprotekt.de](http://www.fertiprotekt.de)). Hier können auch die Adressen der beratenden und behandelnden Zentren in der Umgebung erfahren werden.

Wenn bei einer Patientin der Kinderwunsch noch besteht, ist es entscheidend, die Eizellen innerhalb und/oder außerhalb des Körpers vor der Chemo- und Strahlentherapie zu schützen.

Die Möglichkeiten sind in der Tabelle 2. zusammengefasst.

**Kryokonservierung der Eizellen.** Eine Möglichkeit stellt die Entnahme der Eizellen aus dem Eierstock dar, so wie es im Rahmen der künstlichen Befruchtung erfolgt. Die Patientin muss mit Hormonen stimuliert werden, damit in den Eierstöcken viele (zwischen 5-20 Eizellen) heranwachsen. Diese werden dann in einem ambulanten Eingriff transvaginal aus den Eierstöcken entnommen und können eingefroren werden. Wenn aktuell kein Partner vorhanden ist, können unbefruchtete Eizellen eingefroren (kryokonserviert) werden. Wenn eine feste Partnerschaft besteht, ist das Einfrieren von den mit Samenzellen des Partners befruchteten Eizellen zu empfehlen (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion ICSI). Nach abgeschlossener onkologischer Behandlung und guter Prognose für die Patientin können die befruchteten Eizellen nach dem Auftauen in die Gebärmutter zurückgegeben werden, die unbefruchteten Eizellen müssen nach dem Auftauen noch befruchtet werden. Die Chance auf eine Schwangerschaft ist altersabhängig und wird für Frauen vor dem 30. Lebensjahr mit 35-40 % angegeben, bis zum 40. Lebensjahr sinkt diese Wahrscheinlichkeit auf 25% (von Wolff et al. 2012). Die Zahlen beziehen sich auf die theoretische kumulative Geburtenrate nach mehreren Auftauzyklen.

Diese Möglichkeit des Fruchtbarkeitserhalts kann bei Frauen vor einer Chemotherapie durchgeführt werden, wenn die geplante Therapie um ca. 2-3 Wochen verschoben werden kann. Deshalb ist das rechtzeitige Ansprechen des Kinderwunsches und zeitnahe Vorstellung in einer „Kinderwunschambulanz“ wichtig, damit es zu keiner unnötigen Verzögerung der onkologischen Therapie kommt.

### **Kryokonservieren vom Ovargewebe.**

Eine neuere Methode, die Eizellen außerhalb des Körpers zu bewahren, stellt die Entnahme und das Gefrieren des Eierstockgewebes (Kryokonservierung vom Ovargewebe), welches dann bei Kinderwunsch und abgeschlossener onkologischer Therapie in den Körper der Frau wieder eingepflanzt (transplantiert) werden kann. Die Entnahme erfolgt mittels Bauchspiegelung, dabei wird ca. eine Hälfte eines Eierstockes entnommen (Bild 1). Das Einpflanzen erfolgt entweder in den verbliebenen Eierstock (orthotrop) oder an die laterale Beckenwand in eine Peritonealtasche (heterotrop). Diese Methode wurde in den letzten Jahren entwickelt und hat noch den experimentellen Charakter mit guter Aussicht, bald auch als Standardtherapie angeboten zu werden. Weltweit kamen bisher über 20 Kinder nach dieser Methode auf die Welt, davon 2 in Deutschland. Der Vorteil der Therapie ist schnelle Durchführbarkeit innerhalb von 2-5 Tagen ohne jeglichen medikamentösen Vorbehandlung, der Erhalt einer größeren Anzahl der Eizellen als bei der «künstlichen Befruchtung» und Anwendbarkeit auch bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Therapie in keiner festen Partnerschaft leben. Als nachteilig müssen die Operationsrisiken gesehen werden, des Weiteren wird die Methode erst in wenigen spezialisierten Zentren angeboten. Von dieser Methode ausgeschlossen sind Erkrankungen mit der Möglichkeit der Metastasierung bei Replantation des Eierstockgewebes, so z.B. bei der Leukämie.

**GnRH-Analoga.** Das Bestreben, die Eizellen im Körper der Frau zu schützen, begründet den Einsatz von Hormonpräparaten (GnRH-Analoga), die die Eierstöcke in den Ruhezustand versetzen. Die Gabe von GnRH-Analoga vor einer Chemotherapie ist eine sehr weit verbreitete Methode, obwohl der eindeutige wissenschaftliche Nachweis für die Wirksamkeit dieser Methode fehlt. Die Datenlage war bisher sehr diskrepant, die letzten Studien zeigen jedoch einen Vorteil für die GnRH-Analoga Gabe (Bedaiwy et al., 2010, Chen et al. 2011, Behringer et al. 2012). In der Metaanalyse von Bedaiwy et al. konnten 6 prospektiv randomisiert-kontrollierte Studien mit maximalen Gruppengröße von 45 Patientin-

nen ausgewertet werden. Sowohl die Inzidenz der spontanen Menstruation als auch der wiedererlangter Ovulation war signifikant höher nach Einsatz der GnRH-Analoga (OR 3,46 für die Menstruation bzw. OR 5,70 für die Ovulation). Die Schwangerschaften traten jedoch in beiden Gruppen gleich häufig auf. Ähnliche Daten wurden auch in der letzten Publikation der Deutschen Hodgkin Studiengruppe HD14 (Behringer et al., 2012) präsentiert, die bisher den größten Kollektiv mit 263 Patientinnen aufweist. Hier reduziert der Einsatz der GnRH-Analoga signifikant die Gonadotoxizität der Chemotherapie 2xBEACOPP esc +2xABVD im Vergleich zu 4xABVD (OR 12,87).

Die verschiedenen Aspekte der Medikation mit GnRH-Analoga – sowohl der noch fehlende wissenschaftliche Nachweis als auch die aktuellen Daten zugunsten der GnRH-Analoga sollte mit Patientinnen ausführlich besprochen werden. Nach Möglichkeit sollte die Gabe der GnRH-Analoga spätestens 7 Tage vor Beginn der Chemotherapie erfolgen. Es wird empfohlen, während der ganzen Chemotherapie bis ca. 2 Wochen nach dem letzten Zyklus die vermeintliche Wirkung durch regelmäßige Gabe (monatlich oder 3-monatlich) von GnRH-Analoga zu erhalten. Die Vorteile sind eine schnelle Verfügbarkeit und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bis auf reversible Wechseljahrsbeschwerden, die mit einer hormonellen Substitution (nicht bei hormonsensitivem Tumoren) gelindert werden können.

**Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld.** Bei einer geplanten Bestrahlung des kleinen Beckens ist eine Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld möglich. Diese erfolgt in der Regel mit Bauchspiegelung. Die Eierstöcke werden nach Mobilisierung des Gefäßstieles außerhalb des Bestrahlungsfeldes in einer Bauchfelltasche an der seitlichen Bauchwand geborgen. Neben dem Erhalt der Hormonproduktion sollte nach abgeschlossener Strahlentherapie die Zurückverlagerung der Eierstöcke angestrebt werden, damit eine spontane Schwangerschaft oder die Anwendung assistierter Reproduktionstechniken möglich ist.

**Welche Methode für welche Patientin?** Die beschriebenen Methoden sollten allen Pa-

tientinnen erläutert und angeboten werden. Die Entscheidung wird zusammen mit behandelnden Onkologen und der Patientin in Abhängigkeit von der onkologischen Diagnose, geplanten Therapie und Prognose, dem Alter der Patientin und ihren Wünschen und Möglichkeiten getroffen. Sie können auch kombiniert werden. So ist es möglich, zuerst die laparoskopische Entnahme vom Eierstockgewebe, anschließend die Stimulation der Eierstöcke mit Entnahme der Eizellen und danach die Gabe von GnRH-Analoga durchzuführen (von Wolff et al. 2012). Das zeitliche Fenster dafür beträgt 15-20 Tage, deshalb ist die frühzeitige Vorstellung der Patientin zum Beratungsgespräch wichtig. Die Dringlichkeit der Situation ist den behandelnden Ärzten in der Kinderwunschabteilung bewusst, diese Patientinnen werden in der Regel als «Notfall» behandelt.

Eine Ausnahme in der Beratungssituation stellen die hormonsensitiven Tumoren dar, vor allem das rezeptorsensitive Mammakarzinom. Die Methode der Wahl stellt das Kryokonservieren des Eierstockgewebes, wobei über das Risiko der potentiellen ovariellen Metastasierung nach Replantation aufgeklärt wird. Die Stimulation der Eierstöcke zur Gewinnung der Eizellen ist mit erhöhten Östradiolwerten im Blut verbunden. Dies kann vermieden werden, in dem die Stimulation der Eierstöcke in Kombination mit einem Aromataseinhibitor (z.B. Letrozol 5 mg) durchgeführt wird. Auf diese Weise können Eizellen bei physiologischen Östradiolspiegel gewonnen werden. Die Gabe von GnRH-Analoga ist ebenfalls umstritten bei diesen Patientinnen. Eine Abschwächung der Chemotherapie-Wirkung wird diskutiert, wenn dem hormonrezeptor-positivem Tumor die Hormone durch GnRH-Analoga «entzogen» werden. Die unklare Datenlage sollte mit Patientin und behandelnden Onkologen diskutiert werden, damit eine gemeinsame und stimmige Entscheidung getroffen wird.

**Fertilitätsprotektion bei Mann.** Bei männlichen Patienten im reproduktionsfähigen Alter ist das Einfrieren von Samenproben (Spermien-Kryokonservierung) vor Einleitung einer Chemo- oder Strahlentherapie möglich und sollte immer angeboten werden. Nach Gewinnung einer Samenprobe durch Masturba-

tion (Karenzzeit nach Möglichkeit 2-5 Tage) werden nach Analyse der Samenqualität die Spermien in flüssigem Stickstoff bei  $-196^{\circ}$  konserviert. Unter optimalen Aufbewahrungsbedingungen (Kryobank) kann die Samenprobe unbegrenzt lange meist ohne Qualitätsverlust gelagert werden. Die Proben können später bei Kinderwunsch eingesetzt werden, wobei die besten Chancen auf eine Schwangerschaft beim Einsatz der assistierten Reproduktionstechniken wie bei der intrauterinen Insemination (IUI), noch besser bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) bestehen. Falls keine Spermien mittels Ejakulation gewonnen werden können, besteht auch die Möglichkeit, Hodengewebe zu entfernen, daraus die Spermatozoen zu extrahieren und zu kryokonservieren. Bei dieser Methode werden deutlich weniger Spermien gewonnen und zur Kinderwunschbehandlung kommt dann nur die ICSI in Frage. Weitere Hintergrundinformationen sowie Kontaktadressen bietet das Netzwerk FertiPROTEKT ([www.fertiprotekt.de](http://www.fertiprotekt.de)).

**Schwangerschaft nach onkologischer Therapie.** Wenn die Ovarialreserve und damit die Funktion der Eierstöcke erhalten werden kann (z.B. durch GnRH-Analoga oder Verlagerung der Eierstöcke), dann haben die Frauen fast keine Fertilitätseinschränkung. Nach Kryokonservierung der Oozyten und nachfolgender Embryonenrückgabe beträgt die Schwangerschaftsrate ca. 20-30 % in jedem Behandlungsversuch und entspricht somit der natürlichen Schwangerschaftsrate von ca. 25-30 % in jedem Monat. Kumulative Schwangerschaftsrate beträgt abhängig vom Alter 25-40 %. Bei optimalen Bedingungen und Kombination mehrerer Techniken wird schätzungsweise die Schwangerschaftsrate von 40-50 % erreicht.

Wenn es nach einer zytostatischen Therapie zur Schwangerschaft kommt, scheint für die Kinder nach bisheriger Datenlage kein erhöhtes Risiko für eine genetische Erkrankungen oder Fehlbildungen vorzuliegen (Green et al. 2009). Auch die Rate an Fehlgeburten scheint nicht erhöht zu sein. Den Patientinnen wird jedoch geraten, abhängig von der durchgeführten Therapie (Bestrahlung alleine bzw. mit Chemotherapie), mit der Schwangerschaft bis ca. 1-2 Jahre nach Abschluss der Therapie zu warten.

Nach der Bestrahlung im kleinen Becken besteht ein etwas erhöhtes Risiko für Fehl- und Frühgeburten. Ursächlich dafür könnte eine Schädigung der Gebärmutter durch eine Fibrose oder Minderdurchblutung sein.

Gleichermaßen besteht bei den Schwangerschaften nach Verwendung von kryokonservierten Spermienproben kein erhöhter Fehlbildungs- oder Abortrisiko.

**Kostenübernahme.** Eine Kostenübernahme der genannten Behandlungen wird zurzeit nach Antragstellung nur in Ausnahmefällen genehmigt und ist somit in der Regel von Patienten selbst zu finanzieren. Die Kosten für die fertilitätsprotektiven Maßnahmen bei Frauen betragen methodenabhängig zwischen 500–4000 EURO, bei Mann zwischen 300-400 EURO. Des Weiteren fallen jährlich Kosten von ca. 250-300 EURO für die Aufbewahrung der Eizellen, der Samenzellen und des Gewebes an.

**Fazit für die Praxis**

– Die Auswirkung der onkologischen Therapie auf die Fruchtbarkeit der Frau / des Mannes hängt von folgenden Faktoren ab: Alter der Patienten, Dosierung und Kombination der

Chemotherapeutika, Lokalisation und Dosis der Bestrahlung bzw. Ausdehnung des Strahlenfeldes, sowie der individuellen Empfindlichkeit des Eierstockes / des Hodens.

– Alkylantien wie z.B. Cyclophosphamid zeigen die höchste Gonadentoxizität

– Das Anti-Müller-Hormon (AMH) dient als bester Marker für die Eierstocksreserve

– Die Einschränkung der Spermienqualität kann, abhängig von eingesetzten Chemotherapeutika, reversibel sein

– Informationen über fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Frauen (IVF/ICSI, IVM, Kryokonservierung von Oozyten oder Ovargewebe, Transposition der Ovarien, GnRH-Analoga) oder Männern (Kryokonservieren von Spermien oder Hodengewebe) sowie Adressen der qualifizierten reproduktionsmedizinischen Zentren bietet das Netzwerk FertiPROTEKT ([www.fertiprotekt.de](http://www.fertiprotekt.de))

– Die Beratung über den möglichen Fertilitätsverlust durch eine okologische Therapie einerseits und über die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion andererseits sollte jeder Patientin / jedem Patienten rechtzeitig angeboten werden

*Tabelle 1*

**Gonadentoxizität der verschiedenen Zytostatika  
(adaptiert nach Lee et al. 2006)**

Gonadentoxizität (Azoopermie bzw. Amenorrhoe)	Zytostatika bzw. Chemotherapie
Hoch (>80 %)	Cyclophosphamid, Chlorambucil, Busulfan, Ifosfamid, Procarbazin Cyclophosphamid / Radiatio bzw. Cyclophosphamid / Busulfan vor Stammzelltransplantation 6xFAC, 6xFEC, 6xCMF bei Frauen >40 Jahre
Mittel	Cisplatin, Carboplatin, Doxorubicin, 6 xFAC, 6xFEC, 6xCMF bei Frauen 30-39 Jahre 4xAC bei Frauen > 40 Jahre
Niedrig (<20%)	Methotrexat, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Actinomycin, Vincristin 6 xFAC, 6xFEC, 6xCMF bei Frauen <30 Jahre ABVD, CHOP, CVP

*Tabelle 2*

**Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion bei der Frau**

Fertilitätsprotektion bei der Frau	
Außerhalb des Körpers	Innerhalb des Körpers
Stimulation der Eierstöcke mit Gewinnung und Kryokonservierung der Eizellen	Ruhezustand der Eierstöcke durch GnRH-Analoga
Kryokonservierung des Eierstockgewebes	Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld

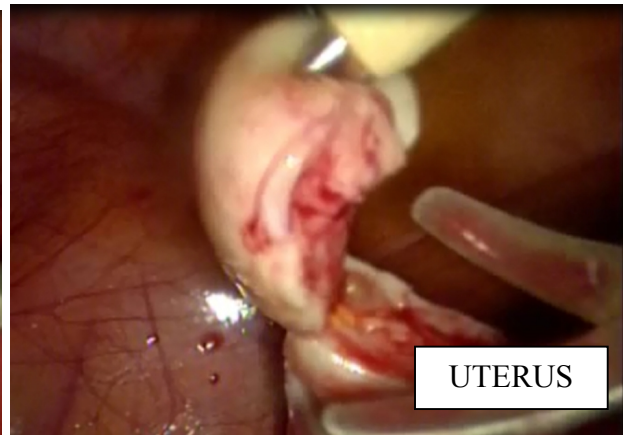
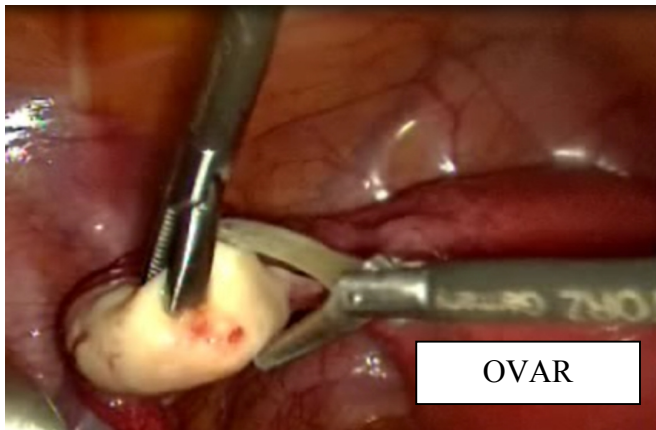


Bild 1. Laparoskopische Eierstockbiopsie zur Kryokonservierung

### Literatur

1. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999 Aug 15;86(4):697-709.
2. Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN, Henze G, Goldbeck L, Keil T. Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: results from a national survey. *J Psychosoc Oncol*. 2011 May; 29(3):274-85.
3. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):117-21.
4. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T (2010) Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 95:906–914.
5. Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD008018.
6. von Wolff M, Dian D: Fertility preservation in women with malignant tumors and gonadotoxic treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(12): 220–6.
7. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009 May 10;27(14):2374-81. Epub 2009 Apr 13.
8. Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, Halbsguth T, Eichenauer DA, Fuchs M, Reiners KS, Renno JH, van der Ven K, Kuehr M, von Wolff M, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012 Jan 6. [Epub ahead of print].
9. Stephanie J. Lee, Leslie R. Schover, Ann H. Partridge, Pasquale Patrizio, W. Hamish Wallace, Karen Hagerty, Lindsay N. Beck, Lawrence V. Brennan, Kutluk Oktay. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in People Treated for Cancer. *JCO Vol 24, No 18 (June 20), 2006: pp. 2931–2917.*