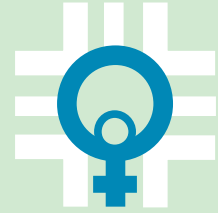


# Geburtshilfe und Frauenheilkunde



## Executive Board

M. Kaufmann, Frankfurt a. M. –  
verantwortlicher Herausgeber  
W. Rath, Aachen  
D. Wallwiener, Tübingen

R. Kreienberg, Ulm – Präsident DGGG  
W. Neunteufel, Dornbirn – Präsident OEGGG

## Herausgeber

J. Baltzer, Krefeld – Aktuell referiert  
M. W. Beckmann, Erlangen – Refresher,  
Translationale Forschung  
G. Debus, Dachau  
W. Holzgreve, Basel  
P. Husslein, Wien  
W. Jonat, Kiel  
O. Ortman, Regensburg – Übersichts-  
arbeiten  
K. Vetter, Berlin

## Redaktion

R. Gätje, Frankfurt – gesamt  
B. Schauf, Bamberg – Aktuell diskutiert

## Beirat

P. Dall, Lüneburg  
K. Diedrich, Lübeck  
J. Dietl, Würzburg  
J. W. Dudenhausen, Berlin  
K. Friese, München  
U. Gembruch, Bonn  
B. Gerber, Rostock  
G. Gitsch, Freiburg  
E.-M. Grischke, Tübingen  
K. Hecher, Hamburg  
M. Höckel, Leipzig  
F. Jänicke, Hamburg  
L. Kiesel, Münster  
H. Kölbl, Mainz  
M. Neises, Hannover  
U. Peschers, München  
A. Rieber, München  
R. Schmutzler, Köln  
A. Schneider, Berlin  
H. Schneider, Bern  
Ch. Sohn, Heidelberg  
Th. Strowitzki, Heidelberg

## Rechtsfragen

K. Ulsenheimer, München

## Junges Forum

G. Debus, Dachau  
C. Lattrich, Regensburg  
K. Riehm, Köln

## Begründet von

Carl Kaufmann  
und Ludwig Seitz

## Weitergeführt von

Josef Zander †  
Kurt Holzmann  
Meinert Breckwoldt

## Vereinigt mit:

**Zentralblatt für Gynäkologie  
(J. A. Barth in Georg Thieme Verlag KG)**

Wissenschaftliches Organ der Deutschen  
Gesellschaft für Gynäkologie und Geburts-  
hilfe · DGGG und der Österreichischen  
Gesellschaft für Gynäkologie und Geburts-  
hilfe · OEGGG

## Sonderdruck

69. Jahrgang 2009

© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York

Nachdruck nur mit  
Genehmigung des Verlages

**Indexed in Science Citation Index  
Impact Factor: 0,502**

## Georg Thieme Verlag KG

Rüdigerstraße 14  
D-70469 Stuttgart  
Postfach 30 11 20  
D-70451 Stuttgart

[www.thieme.de/fz/gebfra](http://www.thieme.de/fz/gebfra)

# Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)/Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie

## Fertilität, Kontrazeption und Hormonersatz bei onkologischen Patientinnen unter besonderer Berücksichtigung des Mammakarzinoms\*

Consensus of the Austrian Society for Gynecology and Obstetrics/Gynecologic Oncology Working Group

Fertility, Contraception and Hormone Replacement Therapy in Oncologic Patients with Special Reference to Breast Cancer

### Autoren

E. Petru<sup>1</sup>, L. Wildt<sup>2</sup>, W. Stummvoll<sup>3</sup>, C. Singer<sup>4</sup>, P. Speiser<sup>5</sup>, G. Fischerlehner<sup>3</sup>, R. Reitsamer<sup>6</sup>, E. Kubista<sup>4</sup>, C. Marth<sup>7</sup>, R. Winter<sup>8</sup>, C. Menzel<sup>6</sup>, S. Leodolter<sup>5</sup>, M. Seifert<sup>4</sup>, I. Zervomanolakis<sup>2</sup>, A. Zeimet<sup>7</sup>, A. Reinhaller<sup>5</sup>, für die OEGGG/AGO

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

### Schlüsselwörter

- Fertilität
- Kontrazeption
- Hormonersatz
- onkologische Erkrankungen
- Brustkrebs
- Konsensus
- ovarielle Reserve
- Chemotherapie
- GnRH-Analoga

### Key words

- fertility
- contraception
- hormone replacement therapy
- oncologic diseases
- breast cancer
- consensus
- ovarian reserve
- chemotherapy
- GnRH analogues

**eingereicht** 7.9.2009

**akzeptiert** 7.9.2009

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1240642>  
 Geburtsh Frauenheilk 2009; 69: 1071–1077 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

### Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru, für die OEGGG/AGO**  
 Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
 Medizinische Universität Graz  
 Auenbruggerplatz 14  
 8036 Graz  
[edgar.petru@medunigraz.at](mailto:edgar.petru@medunigraz.at)

### Zusammenfassung

**Fragestellung:** Die OEGGG/AGO hat den Themenkomplex Fertilität, Kontrazeption und Hormonersatz bei onkologischen Erkrankungen aktuell bearbeitet und stellt ein Konsensuspapier vor.

**Fertilität:** Am stärksten gonadotoxisch wirken Alkylanzien. Tamoxifen und Aromatasehemmer üben nur einen marginalen Einfluss auf die ovarielle Reserve aus. GnRH-Analoga schädigen Keimzellen nicht. Mit zunehmendem Lebensalter einer Frau nimmt die ovarielle Reserve und damit die Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden, kontinuierlich ab. Eine systemische Chemotherapie beschleunigt den physiologischen Vorgang der Reduktion von Primordialfollikeln unabhängig vom Lebensalter. Nach dem Abschluss einer Chemotherapie bzw. Antihormontherapie sollte zumindest 2 Monate abgewartet werden, um die Ovarialfunktion zu beurteilen. Dazu müssen auch biochemische Analysen herangezogen werden. Der zuverlässigste Parameter ist in dieser Hinsicht das Anti-Müller-Hormon (AMH; Mullerian Inhibiting Factor, MIF), da AMH während des gesamten Zyklus einen stabilen Parameter darstellt. FSH- und Inhibin-B-Werte stellen lediglich Momentaufnahmen dar. Die Datenlage zur Medikation mit GnRH-Analoga parallel zur Chemotherapie zum Fertilitätserhalt ist derzeit noch nicht konklusiv. Die Methode der Ruhigstellung der Ovarien durch Ovulationshemmer hat sich v.a. bei hämatologischen Neoplasien wie dem Morbus Hodgkin als effektiv erwiesen. „Ovarian tissue banking“ und Methoden der assistierten Reproduktion sind als experimentell anzusehen und dürfen nur in zertifizierten Zentren angeboten werden. Ähnliches gilt für eine In-vitro-Fertilisierung vor der Chemotherapie („Emergency IVF“).

### Abstract

A working group of the OEGGG/AGO presents a consensus statement on fertility, contraception and hormone replacement therapy in oncologic patients.

**Fertility:** Alkylating agents are the most gonadotoxic. Tamoxifen and aromatase inhibitors exert only a marginal influence on ovarian reserve. GnRH analogues do not damage germ cells. Increasing age is associated with reduced ovarian reserve and the probability of pregnancy. Systemic chemotherapy accelerates the physiological process of reduction of primordial follicles independently of age. Following cytotoxic or antihormonal treatment, ovarian function tests should not take place earlier than 2 months. Biochemical analyses should be included also. With regard to ovarian reserve, the most reliable parameter is the anti muellerian hormone (AMH; Mullerian Inhibiting factor, MIF) since its value remains stable throughout the cycle. This is not true for FSH and inhibin beta. Data on the medication with GnRH analogues in parallel to chemotherapy for fertility preservation are inconclusive. The method of ovulation inhibition via contraceptives has been shown effective mainly in hematologic diseases such as Hodgkin's disease. Ovarian tissue banking and methods of assisted reproduction can be considered experimental and thus may only be offered in certified centers. Similarly, in vitro fertilisation before chemotherapy (“emergency IVF”) is experimental.

**Contraception:** The main methods of contraception can be used by all oncologic patients with the exception of breast cancer in which generally the placement of an intrauterine pessary is recommended. Tamoxifen is no contraceptive method.

**Kontrazeption:** Bei allen Malignomen mit Ausnahme des Mammakarzinoms können sämtliche gängige Methoden der Kontrazeption eingesetzt werden. Beim Mammakarzinom wird generell die Anwendung eines Kupfer-Intrauterinpessars empfohlen. Tamoxifen ist kein Kontrazeptionsschutz. Werden aus onkologischer Sicht GnRH-Analoga verordnet, ist für die Dauer der GnRH-Gabe keine zusätzliche Maßnahme zur Kontrazeption notwendig.

## Einleitung

Die Heilungschancen von Patientinnen mit onkologischen Erkrankungen, die sich im Kindesalter bzw. reproduktiven Lebensalter manifestieren, sind heute besser als in der Vergangenheit, sodass Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität dieser Patientinnen besondere Beachtung geschenkt werden muss. Die OEGGG/AGO hat es sich zur Aufgabe gestellt, den Themenkomplex Fertilität, Kontrazeption und Hormonersatz bei onkologischen Erkrankungen aktuell zu bearbeiten und in Form eines Konsensuspapiers zu veröffentlichen.

## Prävalenz von Tumorerkrankungen vor dem 40. Lebensjahr

Im Kindesalter bzw. während des reproduktiven Lebensabschnitts werden in erster Linie folgende Tumorentitäten beobachtet:

- ▶ Mammakarzinom
- ▶ Melanom
- ▶ Zervixkarzinom
- ▶ Morbus Hodgkin
- ▶ Non-Hodgkin-Lymphom
- ▶ Leukämien
- ▶ Osteosarkom
- ▶ multiples Myelom

## Beeinflussung der Ovarialfunktion durch systemische onkologische Therapien

Am stärksten gonadotoxisch wirken *Alkylanzien*. Die Beurteilung der Gonadotoxizität von Einzelsubstanzen ist allerdings schwer zu bewerten und wahrscheinlich auch wenig relevant, da Zytostatika zumeist in Form von *Polychemotherapieschemata* verwendet werden.

*Tamoxifen* und *Aromatasehemmer* üben, wenn überhaupt, nur einen marginalen Einfluss auf die ovarielle Reserve aus. *GnRH-Analoga* schädigen Keimzellen nicht. Über die potenzielle Gonadotoxizität neuerer Medikamente, wie z.B. Antikörper gegen Her-2, EGFR, VEGF oder Tyrosinkinasehemmer liegen bislang keine ausreichenden wissenschaftlichen Daten vor.

☛ **Tab. 1** zeigt das gonadotoxische Potenzial verschiedener gängiger Chemotherapieschemata.

*Etoposid* wird in verschiedenen Therapieschemata bei Trophoblasttumoren und Keimzelltumoren des Ovars eingesetzt. Die Fertilität nach dem konventionellen BEP-Schema (Bleomycin/Etoposid/Cisplatin) oder EMACO-Schema (Etoposid/Methotrexat/Actinomycin D/Cyclophosphamid/Vincristin) wird nicht oder nur marginal beeinflusst [6, 9, 34] (Evidenzniveau 2 b). Aller-

dings besteht nach Etoposidgabe ein mäßig erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leukämie [30].

**Tab. 1** Gonadotoxisches Potenzial verschiedener gängiger Chemotherapieschemata (adaptiert nach [14], ASCO) (Evidenzniveau 2a).

gonadotoxisches Potenzial	Risiko	
hoch	> 80%	Hochdosistherapie mit Cyclophosphamid/Ganzkörperbestrahlung oder Cyclophosphamid/Busulfan
		Teletherapie mit Bestrahlung der Ovarien
		adjuvantes CMF, CEF, CAF × 6 Zyklen bei Frauen ≥ 40 Jahren (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Epirubicin, Adriamycin)
mittel	20–80%	adjuvantes CMF, CEF, CAF × 6 Zyklen bei Frauen ≥ 30–39 Jahren
		adjuvantes AC × 4 Zyklen bei Frauen ≥ 40 Jahren
niedrig	< 20%	ABVD (Adriamycin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin)
		CHOP × 4–6 Zyklen (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednisolon)
		CVP (Cyclophosphamid/Vincristin/Prednisolon)
		AML-Therapie (Anthrazyklin/Cytarabin)
		ALL-Therapie (multiple Substanzen)
		adjuvantes CMF, CEF, CAF × 6 Zyklen bei Frauen < 30 Jahren (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Epirubicin, Adriamycin)
		adjuvantes AC × 4 Zyklen bei Frauen < 40 Jahren
sehr niedrig oder keines		Vincristin Methotrexat 5-Fluorouracil
unklar (Beispiele)		Taxane Oxaliplatin Irinotecan monoklonale Antikörper (Trastuzumab, Cetuximab, Bevacizumab) Tyrosinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Imatinib)

dings besteht nach Etoposidgabe ein mäßig erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leukämie [30].

## Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft nach Chemotherapie

Generell gilt, dass mit zunehmendem Lebensalter einer Frau die ovarielle Reserve und damit die Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden, kontinuierlich abnimmt. Die Follikelanzahl beträgt zur Zeit der Geburt ca. 1 000 000, in der Pubertät ca. 400 000, und um das 40. Lebensjahr ca. 70 000.

Eine systemische Chemotherapie beschleunigt in Abhängigkeit von deren Zusammensetzung, Dosis und Therapiedauer den phy-

siologischen Vorgang der Reduktion von Primordialfollikeln. Dies gilt *unabhängig vom Lebensalter*, also auch bei Chemotherapie in der Präpubertät (Evidenzniveau 2a).

### Beurteilung der Ovarialfunktion und/oder Fertilität

Eine Reduktion der Gonadenfunktion (Ovarialinsuffizienz, Hypogonadismus) spiegelt sich v.a. im *Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhö)* wider, sofern keine Behandlung mit weiblichen Steroidhormonen erfolgt. Weitere mögliche Symptome der Ovarialinsuffizienz sind klimakterische Beschwerden, so u.a. Hitzewallungen, Schlafstörungen, Libidoverlust, Depressionsneigung und Oligomenorrhö.

Nach dem Abschluss einer Chemotherapie bzw. Antihormontherapie sollte zumindest 2 Monate abgewartet werden, um die Ovarialfunktion zu beurteilen. Dazu müssen auch biochemische Analysen herangezogen werden. Der zuverlässigste Parameter ist in dieser Hinsicht das *Anti-Müller-Hormon (AMH; Muellerian Inhibiting Factor, MIF)*, da AMH im Gegensatz zu *FSH und Inhibin B* durch exogene Steroidzufuhr nicht beeinflusst wird und während des gesamten Zyklus einen stabilen Parameter darstellt. AMH stellt somit ein gutes Maß für die *Ovarialreserve* dar, während FSH- und Inhibin-B-Werte lediglich Momentaufnahmen darstellen (Evidenzniveau 3a).

Zur klinischen Beurteilung der Ovarialfunktion eignen sich weiters die Bestimmung von Östradiol (E2) im Serum, Ultraschall der Ovarien (Darstellung von Follikeln?) und die sonografische Beurteilung der Endometriumdicke.

### Erhaltung der Ovarialfunktion und/oder Fertilität vor bzw. während onkologischer Therapie

Prinzipiell sollten alle Patientinnen mit Wunsch nach Fertilitäts-erhalt an einem Zentrum behandelt werden.

#### Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten

- ▶ Organerhaltung
- ▶ Verlagerung der Ovarien aus dem Strahlenfeld bei Radiotherapie und Markierung der neuen Position durch einen Titanclip zur Therapieplanung (z. B. bei Morbus Hodgkin oder Zervixkarzinom). Allerdings kann nach Transposition der Ovarien deren Funktion deutlich reduziert sein [27].

#### Medikamentöse Therapien

##### GnRH-Analoga

Die „Down-Regulation“ der Gonadotropinsekretion durch GnRH-Analoga hemmt die Follikelreifung und führt zu einer Atresie der entwickelten Follikel. Durch Hemmung der Rekrutierung präantraler Follikel in den proliferierenden Pool und durch Unterdrückung der Mitosen werden die Ovarien vor Schädigung durch Chemotherapie geschützt. Diese Hypothese ist von Tierversuchen jedoch nur bedingt auf den Menschen übertragbar.

Eine *Gabe von GnRH-Analoga parallel zur Chemotherapie* könnte entsprechend theoretischer Überlegungen zur *Ovarialprotektion zwecks Fertilitätserhalt* erwogen werden. Die Datenlage zur Medikation mit GnRH-Analoga ausschließlich zum Fertilitätserhalt ist derzeit allerdings noch *nicht konklusiv* [4, 5, 8, 16, 17, 20, 26, 28] (Evidenzniveau 4). Ursprünglich optimistische Resultate scheinen sich z. B. im Rahmen der Hochdosistherapie nicht zu bestätigen.

Bei der Anwendung von GnRH-Analoga parallel zur Chemotherapie handelt es sich demnach um eine experimentelle Methode, die nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien eingesetzt werden sollte und die aus onkologischer Sicht insbesondere für das Mammakarzinom nicht empfehlenswert ist.

##### Hormonelle Kontrazeptiva

Die Methode der Ruhigstellung der Ovarien durch Ovulationshemmung hat sich v.a. bei hämatologischen Neoplasien wie Morbus Hodgkin als effektiv erwiesen [2] (Evidenzniveau 2b).

##### „Ovarian tissue banking“ und Methoden der assistierten Reproduktion

Im 1. Schritt erfolgt eine laparoskopische Gewinnung von möglichst viel Ovarialgewebe mit Primordialfollikeln. Der 2. Schritt besteht in Kryokonservierung (Gefrierkonservierung) dieses Gewebes, um zu einem späteren Zeitpunkt potenziell funktionsfähiges Ovarialgewebe reimplantieren zu können. Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Chemotherapie, einem mindestens 2-jährigen rezidivfreien Verlauf und fehlender Funktion des verbliebenen Restovars bzw. der Restovarien wird das konservierte Ovarialgewebe entweder wieder orthotop in das Becken (Beckenwand oder Restovar) oder heterotop im Bereich des Unterarms, Oberarms oder des Fettgewebes im Unterbauch retransplantiert.

Hierbei handelt es sich um eine *experimentelle Methode*, die derzeit nur an zertifizierten Zentren angeboten werden darf. So sind u.a. standardisierte Einfrierungsmethoden und auch Lagerungsbedingungen über mehrere Jahre für die definitive Etablierung einer solchen Methode essenziell. Und nicht zuletzt ist die onkologische Sicherheit und der Umstand, dass das entnommene Ovarialgewebe z.B. beim Mammakarzinom frei von metastatischen Tumorzellverbänden ist, ein weiteres wichtiges Thema (Empfehlungsgrad D).

##### In-vitro-Maturation unreifer Eizellen

Unreife Eizellen werden durch transvaginale Ovarialpunktion gewonnen und danach extrakorporal mit HCG stimuliert, sodass reife Eizellen gewonnen werden können. Danach erfolgt eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Es handelt sich dabei um eine experimentelle Methode (Empfehlungsgrad D).

##### In-vitro-Fertilisierung (IVF) vor der Chemotherapie („Emergency IVF“)

„Emergency IVF“ stellt eine spezifische Maßnahme zur Gewinnung von Eizellen mit der Möglichkeit der extrakorporalen Fertilisierung dar. Darunter versteht man, dass zwischen Diagnosestellung z. B. eines Mammakarzinoms und adjuvanter Chemotherapie ein In-vitro-Fertilisierungszyklus (IVF-Zyklus) mit Stimulation der Ovarien durchgeführt wird. Dessen Dauer beträgt zwischen 10 und 20 Tagen. Dabei erfolgt eine kontrollierte Überstimulierung der Ovarien mit Gonadotropinen, SERMS (selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren) wie Tamoxifen und/oder Aromatasehemmern (z. B. Letrozol).

Nach der Gewinnung von Eizellen erfolgt die Befruchtung (Fertilisierung) in vitro. Die daraus entwickelten Embryonen können kryokonserviert werden. Prinzipiell ist ein Transfer zu einem späteren Zeitpunkt möglich.

Es handelt sich um eine Maßnahme, für die zur Zeit nur sehr begrenzte Erfahrungswerte bei onkologischen Patientinnen existieren (Evidenzniveau 4, Empfehlungsgrad D). Über potenzielle Risi-

ken und Erfolgsaussichten muss die Patientin unbedingt aufgeklärt werden.

### Erhaltung der Reproduktionsfähigkeit durch Organerhalt bei Genitalkarzinomen

#### ▼ Zervixkarzinom

Voraussetzungen für eine fertilitätserhaltende Operation sind [21,25] (Evidenzniveau 2c):

- ▶ Kinderwunsch
- ▶ Alter < 40. Lebensjahr
- ▶ normale Ovarialfunktion
- ▶ FIGO-Stadium Ia und FIGO-Stadium Ib1  $\leq$  2 cm
- ▶ Risiko-Nutzen-Aufklärung
- ▶ Behandlung an einem onkologischen Zentrum

#### FIGO-Stadium Ia1–Ia2

*Art der fertilitätserhaltenden Operation:* Konisation, bei Lymphgefäßeinbruch zusätzlich pelvine Lymphadenektomie (Evidenzniveau 2c).

#### FIGO-Stadium Ib1 $\leq$ 2 cm

Präoperative Evaluierung mittels Biopsien, Kolposkopie, Palpation und Magnetresonanztomografie (MRT). Bestimmung der Tumorgröße und v. a. Beurteilung der Endozervix (Evidenzniveau 3a).

*Art der fertilitätserhaltenden Operation:* Trachelektomie (Portioamputation) oder radikale Trachelektomie (Portioamputation + teilweise Parametrienresektion; entsprechend Piver II) + pelvine Lymphadenektomie.

Die intraoperative Durchführung eines *Schnellschnitts* mit Beurteilung der Resektionsränder ist essenziell. Der freie endozervikale Resektionsrand muss mindestens 5 mm betragen und die pelvinen Lymphknoten müssen negativ sein.

Werden diese Kriterien nicht erfüllt, ist eine Komplettierung des operativen Eingriffs im Sinne einer radikalen Hysterektomie vorzunehmen (Evidenzniveau 2c). Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik muss durch einen erfahrenen Pathologen erfolgen und diese Operationsmethode sollte onkologischen Zentren vorbehalten bleiben.

Eine Übersichtsarbeit anhand von > 500 Fällen hat für die radikale Trachelektomie 100 Lebendgeburten, eine Rezidivrate von 5% und eine Mortalität von 3% ergeben [3]. Bei fertilitätserhaltenden Operationen lassen die Daten zur Wertigkeit des Lymphgefäßeinbruchs derzeit noch keine eindeutigen klinischen Schlüsse zu.

#### Nicht epitheliales Ovarialkarzinom

Bei Keimzelltumoren und Stromazelltumoren im klinischen Stadium I ist bei Patientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung nach negativem komplettem operativem Staging einschließlich Biopsie des kontralateralen Ovars eine fertilitätserhaltende Operation möglich (Evidenzniveau 2a).

Im Rahmen der Nachsorge sollte der vaginalen Sonografie des erhaltenen Ovars besondere Beachtung geschenkt werden (Empfehlungsgrad D).

Nach Anwendung der Kombination von Bleomycin/Etoposid/Cisplatin (BEP) in der Adjuvanz sind eine Vielzahl von Schwangerschaften beschrieben worden [6,9,34] (Evidenzniveau 2c). Allerdings ist nach Etoposid das erhöhte Risiko für sekundäre Hämoblastosen zu beachten [30].

#### Borderline-Tumoren des Ovars

Ein Fertilitätserhalt ist bei nicht abgeschlossener Familienplanung prinzipiell bei allen FIGO-Stadien nach ausgedehntem intraabdominalem Staging (Omentumbiopsien bzw. infrakolische Omentektomie, Peritonealbiopsien) möglich (Evidenzniveau 2a). Die Rezidivrate ist in höheren Stadien deutlich höher als im Stadium I, die Mortalität dieser Rezidive ist jedoch insgesamt gering [33]. Eine genaue Aufklärung der Patientin ist essenziell. Die klinische Nachsorge muss sich nach dem Rezidivrisiko richten (Beachtung klinischer Symptome, vaginalen Sonografie mit besonderer Beachtung der Ovarien/des Ovars und etwaiger Aszitesbildung, CA-125-Kontrollen) (Empfehlungsgrad D).

#### Epitheliales Ovarialkarzinom

Kriterien für einen Fertilitätserhalt sind [19,24,32] (Evidenzniveau 2c):

- ▶ nicht abgeschlossene Familienplanung
  - ▶ FIGO Ia G1(-G2)
  - ▶ makroskopisch unauffälliges kontralaterales Ovar, negative Biopsie des kontralateralen Ovars
  - ▶ komplettes chirurgisches Staging mit Omentektomie, Peritonealbiopsien, systematischer beidseitiger pelviner + paraaortaler Lymphadenektomie sowie Appendektomie
  - ▶ Behandlung an einem onkologischen Zentrum
- Alle Patientinnen außer im FIGO-Stadium Ia/G1 sollten eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie erhalten (Evidenzniveau 2b).

#### Endometriumkarzinom

Fertilitätserhalt ist prinzipiell nach vaginalen Sonografie und MRT, Hysteroskopie und Kürettage möglich, wenn folgende Voraussetzungen gegeben sind (Evidenzniveau 2c):

- ▶ Kinderwunsch
- ▶ Alter < 40 Lebensjahre
- ▶ atypische Hyperplasie des Endometriums oder endometrioides Karzinom G1
- ▶ fehlender Hinweis auf myometrane Invasion und/oder Zervixbefall und/oder Adnexbefall mittels vaginalen Sonografie und/oder MRT
- ▶ Behandlung an einem onkologischen Zentrum

Folgende medikamentöse Therapien sind möglich [23,31]:

- ▶ Medroxyprogesteronazetat (MPA) 600 mg 1×/Tag p.o. über 6 Monate (Evidenzniveau 2b)
- ▶ Bezüglich der Wirksamkeit von GnRH-Analoga und einem Levonorgestrel-IUD liegen deutlich weniger wissenschaftliche Daten als zu MPA vor.

Eine vaginalen Sonografie und histologische Endometriumabklärung zur Beurteilung des Ansprechens bzw. zum Ausschluss einer Tumorpersistenz/Progression ist am besten mittels Hysteroskopie und Kürettage nach 3 und 6 Monaten indiziert. Ebenso ist eine Hysteroskopie und Kürettage bei anhaltenden Blutungsstörungen indiziert.

Bei Persistenz einer atypischen Hyperplasie nach 3 Monaten kann die MPA-Therapie fortgesetzt werden, bei Persistenz oder Progression eines invasiven Karzinoms ist eine definitive chirurgische Therapie einschließlich Hysterektomie und beidseitiger Adnexektomie indiziert (Evidenzniveau 2c).

*Nach einer erfolgreichen MPA-Therapie* sollte gleich mittels oralen Kontrazeptiva ein endometrialer Zyklus induziert werden. Danach sollte sobald wie möglich eine Schwangerschaft, evtl. auch unter Einsatz aller Methoden der assistierten Reproduktion, angestrebt werden [31] (Evidenzniveau 4).

Nach Abschluss der Familienplanung sollte umgehend eine definitive onkologische Behandlung erfolgen, da ansonsten eine substantielle Rezidivrate besteht [31] (Evidenzniveau 2 c).

## Kontrazeption

### Kontrazeption während und nach einer Chemotherapie bei Malignomen mit Ausnahme des Mammakarzinoms

Bei allen Malignomen mit Ausnahme des Mammakarzinoms können sämtliche gängige Methoden der Kontrazeption eingesetzt werden. Prospektive randomisierte Studien liegen jedoch nicht vor (Evidenzniveau 2 c).

Bei Thrombosenneigung (APC-Resistenz u.ä.) sind s.c. Gestagen-Implantate oder die Gestagenspirale möglich (Evidenzniveau 2 c).

### Kontrazeption während und nach einer medikamentösen Therapie eines Mammakarzinoms

Bei Auswahl des Verfahrens zur Kontrazeption ist die individuelle Familienplanung zu berücksichtigen. **Tab. 2** umfasst die Möglichkeiten der Kontrazeption beim Mammakarzinom.

*Tamoxifen* ist kein Kontrazeptionsschutz (Evidenzniveau 1 a). Werden aus onkologischer Sicht *GnRH-Analoga* verordnet, ist für die Dauer der GnRH-Gabe keine zusätzliche Maßnahme zur Kontrazeption notwendig (Empfehlungsgrad A).

### Vermeidung von Metrorrhagien/Menorrhagien während einer onkologischen Chemotherapie mit einem Risiko für hochgradige Thrombopenien

Bei allen Malignomen mit Ausnahme des Mammakarzinoms sind folgende *prophylaktische* Maßnahmen möglich [18] (Evidenzniveau 2 c):

- ▶ Dauertherapie mit monophasischen Kontrazeptiva („Langzyklus“ bis 12 Monate)
- ▶ Gestagene als Dauertherapie (z.B. Lynestrenol; Orgametril; Desogestrel, Cerazette). Die Minipille Micronovum® ist *nicht* indiziert.
- ▶ GnRH-Analoga

Zur Behandlung von Metrorrhagien wird auf die bestehende Leitlinie der OEGGG verwiesen.

### Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Das Eintreten einer Schwangerschaft nach Mammakarzinom verschlechtert die Prognose entsprechend den meisten vorliegenden Daten *nicht*. Das gelegentlich publizierte günstigere Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom, die schwanger werden, könnte auf einem sog. „healthy mother bias effect“ beruhen, d.h. dass v.a. gesunde Frauen mit einer günstigeren Prognose schwanger werden.

Vom onkologischen Standpunkt aus wäre aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit von Rezidiven in den ersten 2–3 Jahren nach Diagnosestellung und Therapie eine Schwangerschaft erst nach diesem Zeitpunkt zu erwägen. Im Einzelfall ist die gesamte Lebenssituation der Patientin (Alter, Parität, individuelles Rezidivrisiko) in die Beratung einzubeziehen.

**Tab. 2** Möglichkeiten der Kontrazeption beim Mammakarzinom.

prinzipielle Möglichkeiten der Kontrazeption	kontrazeptive Maßnahmen in Diskussion	nicht indizierte Kontrazeptionsmaßnahmen
Kupfer-IUD (Intrauterinpessar) (Evidenzniveau 2 c)	Levonorgestrel-IUD, obwohl die systemische Gestagenexposition nur minimal ist. Beweisende klinische Studien liegen jedoch nicht vor [29] (Evidenzniveau 4).	hormonelle Kontrazeption mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen**
mechanische Barrieremethoden (Evidenzniveau 4)		Gestagene (Depotformen und orale Formen)**
beidseitige Adnexexstirpation* (Evidenzniveau 1 a)		
Tubensterilisation (Evidenzniveau 2 c)		

\* In Zusammenschau mit der Primärtherapie zu beurteilen. \*\* Nicht indiziert aus theoretisch-onkologischen Überlegungen. Es fehlen jedoch Studien, die einen negativen Effekt von Äthinylöstradiol und/oder Gestagenen als kontrazeptive Maßnahme nach Mammakarzinom gezeigt haben.

## Hormonsubstitution nach onkologischen Erkrankungen

In **Tab. 3** sind die Möglichkeiten einer Hormonsubstitution nach onkologischen Erkrankungen dargestellt.

Generell besteht bei Tumorpatientinnen eine Neigung zu Thromboembolien. Bei diesem Hintergrund könnten *transdermale* Substitutionsformen durch die Umgehung der primären Leberpassage einer systemischen Therapie überlegen sein (Evidenzniveau 5). Prospektive Studien bei onkologischen Patientinnen liegen dazu jedoch nicht vor.

## Interessenkonflikt

E. Petru hat Vortragshonorare von Astra Zeneca und AESCA Pharma GmbH erhalten. W. Stummvoll, C. Singer, G. Fischerlehner, R. Winter, C. Menzel, S. Leodolter, A. Zeimet, C. Marth, L. Wildt, P. Speiser, R. Reitsamer, E. Kubista, M. Seifert, I. Zervomanolakis und A. Reinhaller erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer für den Artikel relevanten Firma haben.

## Institute

- <sup>1</sup> Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Med. Univ. Graz
- <sup>2</sup> Klinische Abteilung für Endokrinologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Med. Univ. Innsbruck
- <sup>3</sup> Gynäkologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz
- <sup>4</sup> Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie der Med. Univ. Wien
- <sup>5</sup> Univ. Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Med. Univ. Wien
- <sup>6</sup> Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Med. Privatuniversität Salzburg
- <sup>7</sup> Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Med. Univ. Innsbruck
- <sup>8</sup> Klinische Abteilung für Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Med. Univ. Graz

**Tab. 3** Möglichkeiten einer Hormonsubstitution nach onkologischen Erkrankungen.

alle Malignome mit Ausnahme des Mamma- und Endometriumkarzinoms	oral, transdermal	Für Patientinnen mit iatrogenen Ovarialinsuffizienz vor dem 40. Lebensjahr grundsätzlich indiziert [22] (Evidenzniveau 2 c). Für ältere Patientinnen besteht aufgrund der Grunderkrankung keine Kontraindikation gegen eine Hormonsubstitution (Evidenzniveau 2 c). Sie sollte jedoch nur bei belastenden Wechselbeschwerden erfolgen.
Endometriumkarzinom	oral, transdermal	Hormonersatztherapie laut Fachinformation prinzipiell kontraindiziert. Im FIGO-Stadium I und II nach Hysterektomie perorale Östrogenmonotherapie bei belastenden klimakterischen Beschwerden entsprechend einer randomisierten Studie mit 1 236 Patientinnen möglich [1], wenn mit nicht hormonellen Maßnahmen keine Linderung zu erzielen ist (Evidenzniveau 2 b). Die geringstmögliche Dosis und die kürzestmögliche Anwendung werden empfohlen. Aufgrund des bekannt erhöhten Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei unopponierter Östrogen-therapie wäre auch eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie erwägenswert. Studiendaten dazu fehlen jedoch (Empfehlungsgrad D).
Mammakarzinom		Grundsätzlich gilt: Laut Fachinformationen ist jegliche Form einer Hormonersatztherapie kontraindiziert. Nach ausführlicher Risiko-Nutzen-Abklärung nur bei belastendem klimakterischem Syndrom und nach Versagen der Änderung von Lebensstilmaßnahmen sowie nicht hormonellen Maßnahmen (z. B. mit Venlafaxin, Efectin®; Gabapentin, Neurontin®) kann eine Hormonersatztherapie diskutiert werden. Das erhöhte Rezidivrisiko [10, 11, 13] durch einen Hormonersatz (Evidenzniveau 1 a) ist gegenüber der Belastung durch starke klimakterische Beschwerden abzuwägen und mit der Patientin im Einzelfall zu besprechen. Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich und die Dosierung so niedrig wie notwendig betragen (individuelle Dosisanpassung, halbjährliche Ausschleichversuche). Bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen sollte die Anwendung einer HRT besonders zurückhaltend beurteilt werden. <b>Nach Hysterektomie:</b> Bei therapieresistentem, stark belastendem klimakterischem Syndrom erscheint auf der Basis der WHI-Studiendaten eine Östrogenmonotherapie prinzipiell überlegenswert (Evidenzniveau 4). <b>Bei erhaltenem Uterus:</b> Bei therapieresistentem, stark belastendem klimakterischem Syndrom erscheint aufgrund theoretischer Überlegungen prinzipiell eine niedrig dosierte kontinuierliche transdermale Östrogen-therapie mit oraler Gestagengabe z. B. alle 3–6 Monate über 10–14 Tage zur sekretorischen Transformation überlegenswert (Evidenzniveau 5). Tibolon führt bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom zu einem signifikant erhöhten Rezidivrisiko (HR 1,56). Dieses Risiko war bei gleichzeitiger Gabe von Aromatasehemmern deutlich höher (HR 2,42) als bei jener mit Tamoxifen (1,25). Bei hormonrezeptornegativem Mammakarzinom ist das Rezidivrisiko nicht signifikant erhöht (HR 1,15). Insgesamt ist die Mortalität durch Tibolon nicht erhöht [7, 13] (Evidenzniveau 1 b). Aus Überlegungen zur Pathophysiologie wäre auch eine Kombination aus kontinuierlicher systemischer Östrogen-therapie mit einer lokalen intrauterinen Gestagengtherapie (Levonorgestrel-IUD) denkbar. Prospektive klinische Daten liegen jedoch nicht vor (Empfehlungsgrad 5). <b>Östriol-(E3-)Therapie lokal vaginal:</b> Bei symptomatischer urogenitaler Atrophie prinzipiell möglich (Evidenzniveau 4). Eine Östradiol-(E2-)Therapie vaginal führt zu erhöhten Östradiolspiegeln im Serum und sollte deshalb nicht verwendet werden ([13]; Evidenzniveau 3 b). Systemische Androgene parenteral oder transdermal: Sehr gute Wirksamkeit bei Libidoverlust. Es fehlen jedoch Daten zur onkologischen Sicherheit (Evidenzniveau 4).

\* Endfassung des Konsensus der OEGGG/AGO 07/2009

## Literatur

- Barakat R, Bundy B, Spiratos N et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I and II endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2006; 24: 587–592
- Behringer K, Breuer K, Reineke T et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: A report from the German Hodgkin's lymphoma study group. J Clin Oncol 2005; 23: 7555–7564
- Beiner M, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. Nat Clin Pract Oncol 2007; 4: 353–361
- Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S et al. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotropin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. Hum Reprod 1996; 11: 1620–1626
- Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin's lymphoma. Fertil Steril 2008; 89: 166–173
- Brewer M, Gershenson D, Herzog C et al. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. J Clin Oncol 1999; 17: 2670–2675
- Bundred N, Kenemans P, Beckmann M et al. Effect of tibolone on breast cancer recurrence: Liberate trial bone sub-study. Cancer Res 2009; 69 (Suppl.): 79 s
- Familiari G, Caggiati A, Nottola S et al. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Hum Reprod 1993; 8: 2080–2087
- Gershenson D, Miller A, Champion V et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2007; 25: 2792–2797
- Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet 2004; 363: 453–455
- Holmberg L, Iversen O, Rudenstam C et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 475–482
- Kendall A, Dowsett M, Folklerd E et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. Ann Oncol 2006; 17: 584–587
- Kenemans P, Bundred N, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol Published online January 23, 2009

- 14 Lee S, Schover L, Partridge A et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1–11
- 15 Levigur M. Estrogen and combined hormone therapy for women after genital malignancies: A review. *J Reprod Med* 2004; 49: 837–848
- 16 Mattle V, Behringer K, Engert A et al. Female fertility after cytotoxic therapy – protection of ovarian function during chemotherapy of malignant and non-malignant diseases. *Eur J Haematol* 2005; 66 (Suppl.): 77–82
- 17 Meiorow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 535–543
- 18 Meiorow D, Rabinovici J, Katz D et al. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. *Cancer* 2006; 107: 1634–1641
- 19 Morice P, Leblanc E, Rey A et al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC and SFOG. *Hum Reprod* 2005; 20: 1379–1385
- 20 Perez G, Knudson C, Leykin et al. Apoptosis-associated signaling pathways are required for chemotherapy-mediated female germ cell destruction. *Nat Med* 1997; 3: 1228–1232
- 21 Plante M, Renaud M, Gregoire J et al. Outcome of 81 pregnancies following radical trachelectomy for the treatment of early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: S32
- 22 Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987; 26: 169–177
- 23 Randall T, Kurman R. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 434–440
- 24 Schilder J, Thompson A, DePriest P et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 1–7
- 25 Shepherd J, Spencer C, Herod J et al. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer: cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *Brit J Obstet Gynecol* 2006; 113: 719–724
- 26 Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 251–266
- 27 Stillman R, Schinfeld J, Schiff I et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 62–66
- 28 Tilly J. Oocyte apoptosis: prevention strategies, and implications for female aging and the menopause. *Ann Endocrinol* 2003; 64: 82–84
- 29 Trinh XB, Tjalma W, Makar A et al. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008; 91: 17–22
- 30 Williams S, Blessing J, Liao S et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: A trial of the Gynecologic Oncology group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 701–706
- 31 Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H et al. 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
- 32 Zanetta G, Chiari S, Rota et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1030–1035
- 33 Zanetta G, Rota S, Chiari S et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2658–2664
- 34 Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1015–1020
- 35 Zervomanolakis I, Hofer S, Mattle V et al. Kinderwunsch nach Chemotherapie – wissenschaftliche Perspektiven und klinische Anwendung. *J Gynäkol Endocrinol* 2008; 18: 7–13