



Fallbericht: heterotope Retransplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe nach Adenokarzinom der Cervix uteri

Einleitung

Die Inzidenzen für eine Vielzahl von Krebserkrankungen sind weltweit nach wie vor im Steigen begriffen, gleichzeitig rückt eine spätere Familienplanung aufgrund verbesserter Therapien bei onkologischen Patientinnen und einer dadurch deutlich erhöhten Überlebensrate zunehmend ins Zentrum des Interesses. Eine Chemo- und/oder Strahlentherapie zur Behandlung onkologischer oder autoimmunbedingter Erkrankungen schädigt die Eierstockfunktion meist nachhaltig. Die radikale Reduktion der Eizellreserve führt zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit und der endokrinen Funktion bis hin zum vorzeitigen Versagen der Ovarialfunktion (POF). Die Mehrzahl der jungen Patientinnen, die aufgrund einer Tumorerkrankung eine operative Behandlung und/oder eine Strahlen- oder Chemotherapie erhalten, müssen eine spätere Beeinträchtigung ihrer Fertilität befürchten [1]. Das Potenzial, nach überstandener Erkrankung eigene Kinder zu bekommen, stellt einen wichtigen Bestandteil der von diesen Frauen erhofften späteren Lebensqualität dar [2]. Genauere Information und ausführliche Aufklärung über das eigene zukünftige Fertilitäts-potenzial und eventuelle diesbezügliche Einschränkungen durch eine onkologische Therapie sind daher als Teil der Aufklärung der Krebstherapie durch die behandelnden Ärzte notwendig und von

einer überwiegenden Mehrheit der Patientinnen ausdrücklich erwünscht (Statement ASCO 2011 [3]).

Während für die gut etablierte Methode der Kryokonservierung von Eizellen und Embryonen eine Stimulationsbehandlung von etwa 2 Wochen notwendig ist, kann die Entnahme von Ovarialgewebe jederzeit durchgeführt werden und hat damit nicht die Verzögerung der onkologischen Therapie zur Folge. Die operativen Maßnahmen, Indikationen und Voraussetzungen zur Gewinnung von ovariellem Gewebe, die anschließende Kryokonservierung und begleitende Maßnahmen wurden unlängst beschrieben [4].

Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurden weltweit bislang über 170 Lebendgeburten nach Retransplantation von Ovarialgewebe berichtet, 130 davon sind publiziert [5].

Die Patientin

Im Oktober 2013 wurde bei der damals 24 Jahre alten Patientin im Zuge einer Konisation ein invasives Adenokarzinom (villoglandulärer Typ) G1 der Cervix uteri, pT1bV0L0, diagnostiziert.

Auf Wunsch der Patientin und nach entsprechender Aufklärung wurde im Jänner 2014, 2 Tage vor dem onkologischen Eingriff, ein OTB per Laparoskopie durchgeführt und das Gewebe nach Bonn transportiert, wo es an einem FertiPROTEKT-Zentrum im Slow-freezing-Verfahren kryokonserviert und

eingelagert wurde. Zwei Tage später erfolgte die erweiterte Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits sowie Lymphknotendissektion. Eine Chemotherapie mit anschließender Bestrahlung wurde aufgrund der günstigen histologischen Ergebnisse sowie der Tumorbiologie nicht durchgeführt.

In den darauffolgenden 5 Jahren waren alle Nachsorgekontrollen unauffällig, die Rezidivfreiheit konnte allzeit gewährleistet werden. Wegen starker menopausaler Symptomatik erhielt die Patientin seit Ende Jänner 2014 eine Hormonersatztherapie mit Estrogel 0-0-2, alternierend 0-0-3.

Im November 2019 erfolgte auf Wunsch der Patientin die Wiederherstellung der eigenen Hormonproduktion durch die Retransplantation von 2 Ovarialgewebestücken, die in eine präparierte

Daten zur Kasuistik

- Patientin, geboren am 05.12.1988
- Erstdiagnose 21.10.2013 durch Konisation
- Histologie: invasives Adenokarzinom der Cervix uteri vom villoglandulären Typ, pT1b1V0L0, FIGO IB1
- Laparoskopische Ovarrektomie am 14.01.2014 – Kryokonservierung von Ovarialgewebe
- Hysterektomie mit Adnexektomie und Lymphknotendissektion am 16.01.2014
- Keine Chemotherapie, keine Bestrahlung
- Seitdem in Komplettemission
- Hormonersatztherapie bis 11/2020, Beendigung nach Retransplantation
- Retransplantation 20.11.2019

Tab. 1 Hormonspiegel

Datum	17.12.2019	03.03.2020	29.05.2020	29.06.2020
FSH (mU/ml)	116,3	78,0	29,09	89,67
LH (mU/ml)	54,6	48,6	37,5	49,5
E2 (pg/ml)	< 5,0	24,8	102,3	20,6
AMH (ng/ml)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Tasche entlang der Fascia brachialis des linken Unterarms eingebracht wurden. Gleichzeitig sollte hiermit die Funktionalität des kryokonservierten Gewebes überprüft werden.

Die Anlieferung erfolgte von der Kryobank Bonn per Dryshipper. Nach Auftauen der beiden Kryovials für 10 min bei Raumtemperatur erfolgte die Verbringung der beiden Ovarstücke in isotonische Kochsalzlösung bei 20 °C, insgesamt wurde dieses Prozedere 3-mal wiederholt, um das kryoprotektive Mittel sicher aus dem Gewebe auszuwaschen. Danach wurden die beiden Gewebescheiben

mit einer Velosorb-Fast-4,0-Naht zusammengefasst und in die präformierte Tasche am linken Unterarm verbracht, es erfolgte eine subkutane Adaptionsnaht, der Hautverschluss wurde mit Steristrips durchgeführt. Das gesamte Prozedere fand unter sterilen Bedingungen im Operationssaal innerhalb von 15 min statt.

Ergebnisse

Einen Monat nach Retransplantation beendete die Patientin die Einnahme der HRT, 3 Monate nach dem Eingriff, An-

fang März 2020, konnte, ohne Auftreten von für die Patientin relevanten klimakterischen Beschwerden, mittels Überprüfung der Gonadotropine und E2-Spiegel eine regelrechte Funktion des retransplantierten Gewebes nachgewiesen werden (■ **Tab. 1**).

Einen Monat später bemerkte die Patientin eine beginnende Schwellung am linken Unterarm an der Retransplantationsstelle, die an Größe stetig zunahm. Aufgrund des COVID-19-Lockdowns konnte leider erst Ende Mai 2020 eine Kontrolle unsererseits durchgeführt werden. Es zeigte sich eine 3 cm im Durchmesser haltende und deutlich über dem Hautniveau haltende Schwellung im Bereich der Retransplantationsstelle (■ **Abb. 1**).

Bei der darauffolgenden Ultraschallkontrolle konnten 3 vitale Follikel mit 13,3 × 18,2, 10,6 × 9,9 und 8,1 × 5,1 mm dargestellt werden (■ **Abb. 2**). Eine zyto-

Hier steht eine Anzeige.

J. Gynäkol. Endokrinol. AT 2020 · 30:148–152 <https://doi.org/10.1007/s41974-020-00160-w>
© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2020

M. Lipovac · J. Herzog · M. Imhof

Fallbericht: heterotope Retransplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe nach Adenokarzinom der Cervix uteri

Zusammenfassung

Einleitung. Die Retransplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe ist eine etablierte Methode zur Wiederherstellung der autologen Hormonproduktion und Rekonstitution der Fertilität nach Strahlen- und/oder Chemotherapie bei Frauen im fertilen Alter und führte weltweit bisher zu mehr als 170 Geburten.

Falldarstellung. Die 31-jährige Patientin erkrankte im Jahr 2013 an einem Adenokarzinom der Cervix uteri, pT1b1V0L0. Im Jänner 2014 erfolgte die erweiterte Hysterektomie mit Lymphknotendisektion und Adnexektomie beidseits, auf Wunsch der Patientin wurde zuvor Ovarialgewebe per Laparoskopie entnommen und kryokonserviert. Bei Rezidivfreiheit von 5 Jahren unter laufender

Hormonersatztherapie (HRT) wurde im November 2019 auf Wunsch der Patientin die Retransplantation von 2 Ovargewebestücken entlang der Fascia brachialis des linken Unterarms durchgeführt. Einen Monat nach Retransplantation beendete die Patientin die Einnahme der HRT, 3 Monate danach durch Überprüfung der Gonadotropine und E2-Spiegel eine regelrechte Funktion des retransplantierten Gewebes nachgewiesen werden. Es trat eine deutliche Schwellung im Bereich der Retransplantationsstelle auf, bei einer Ultraschallkontrolle im Mai 2020 konnten 3 vitale Follikel dargestellt werden.

Schlussfolgerung. Dies ist die erste erfolgreiche Retransplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe zur Rekonstituierung der

autologen Hormonproduktion bei einer Zervixkarzinompatientin in Österreich. Durch Blut-, Ultraschall- und zytologische Untersuchung, nicht zuletzt aber aufgrund des persönlichen Wohlbefindens der Patientin konnte der Nachweis der Funktionalität des retransplantierten Gewebes auch 6 Monate nach dem Eingriff erbracht werden. Zuletzt möchten wir auf die Wichtigkeit der Information und Beratung junger Patientinnen mit Tumorerkrankungen bezüglich einer Fertilitätsprotektion hinweisen.

Schlüsselwörter

Hormonelle Rekonstitution · Ovarian tissue banking · Fascia brachialis · Autologes Ovargewebe · Follikelwachstum

Case Report: Heterotopic Retransplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue after Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

Abstract

Introduction. Retransplantation of cryopreserved ovarian tissue has become an established method of restoring autologous hormone production and fertility after radiotherapy and/or chemotherapy for underlying oncological disease in women of reproductive age and has so far led to more than 170 births worldwide.

Case presentation and course. In 2013, the 31-year-old patient developed adenocarcinoma of the uterine cervix, pT1b1V0L0. In January 2014, an extended hysterectomy with lymph node dissection and bilateral adnexectomy were performed. At the patient's request, ovarian tissue was cryopreserved 2 days previously. In November 2019, the

retransplantation of two ovarian tissue pieces along the brachial fascia of the left forearm was performed, with no recurrence for 5 years under ongoing hormone replacement therapy (HRT). At 1 month following retransplantation, the patient stopped taking HRT, and 3 months later proper function of the retransplanted tissue could be demonstrated by checking gonadotropins and E2 levels. There was a clear swelling in the area of the retransplantation site, and three vital follicles could be visualized during an ultrasound examination in May 2020.

Conclusion. This is the first successful retransplantation of cryopreserved ovarian tissue to restore autologous hormone

production in a cervical cancer patient in Austria. Based on blood, ultrasound and cytological examinations, not to mention the patient's personal well-being, functionality of the retransplanted tissue could be demonstrated even at 6 months after the procedure. Finally, the authors would like to highlight the importance of informing and consulting young patients with tumor diseases on the various possibilities of fertility preservation.

Keywords

Hormonal restoration · Ovarian tissue banking · Brachial fascia · Autologous ovarian tissue · Follicle growth

logische Untersuchung aus dem per ultraschallgezielter Punktion der Follikelzysten gewonnenen Punktat zeigte reguläre Follikelzellen, Eizellen waren allerdings nicht nachweisbar. Die zeitgleich erhobenen Blutwerte zeigten einen deutlichen Abfall von FSH und LH und einen mit der Follikelanzahl korrespondierenden E2-Spiegel (Tab. 1).

Einen Monat später, Ende Juni 2020, hatte die Schwellung deutlich an Größe verloren, im Ultraschall waren erneut 3,

wenn auch deutlich kleinere Follikel darzustellen. Die Blutwerte waren mit denen im März 2020 vergleichbar.

Diskussion

Die Kryokonservierung von Ovargewebe mit Retransplantation bei Patientinnen, die sich einer gonadotoxischen Therapie unterziehen müssen, ist mittlerweile eine etablierte Methode der Fertilitätsprotektion

geworden, die bislang zu über 170 Lebendgeburten weltweit geführt hat [5].

Das mittlerweile zur assistierten Reproduktion zugehörige Verfahren kann zu jedem Zykluszeitpunkt erfolgen und führt somit zu keiner relevanten Verzögerung der onkologischen Therapie. Das ideale Intervall zwischen Beendigung der Krebstherapie (oder z. B. Therapien für Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis), Nachsorgeuntersuchungen und dem Zeitpunkt der Retransplan-



Abb. 1 ▲ Linker Unterarm der Patientin, 29.05.2020

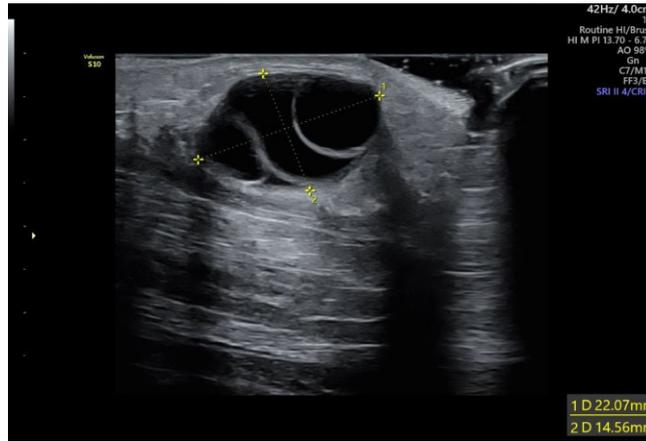


Abb. 2 ◀ Ultraschallkontrolle, 29.05.2020

tation ist jedoch noch nicht vollkommen geklärt [6]. Es gilt hier einige Eckpunkte zu berücksichtigen: geringes Rückfallrisiko, bestehendes ovarielles Versagen, vorhandener Kinderwunsch oder primärer Wunsch nach Wiederherstellung der endokrinen Ovarfunktion.

Im vorliegenden Fall wurde die Patientin über 5 Jahre von ihrem behandelnden Onkologen engmaschig kontrolliert und betreut, mit allseits unauffälligen Untersuchungsergebnissen. Während dieser Zeit wurde eine orale Hormonersatztherapie verabreicht, da die Patientin unter sehr starken menopausalen Ausfallserscheinungen litt. Das Risiko der ovariellen Streuung bei Vorliegen eines Zervixkarzinoms im Frühstadium wurde mehrfach als sehr gering eingestuft [7–9].

Daher konnten wir letztendlich dem Wunsch der Patientin nach Retransplantation nachkommen, zunächst extraabdominal mit zwei Gewebestücken am linken Unterarm, auch um die Funktionalität der Präparate zu überprüfen und weil diese Art von Eingriff praktisch ohne Risiko durchzuführen ist.

Wie in der Literatur beschrieben [9], konnten auch bei unserer Patientin nach etwa 3 Monaten die ersten Zeichen des Einsetzens einer ovariellen Aktivität mit beginnendem Follikelwachstum beobachtet werden, was sich in einem Abfall von FSH und LH und einem Anstieg von E2 nachweisen ließ. Abhängig von der stark schwankenden Follikelaktivität konnten in den nächsten

Monaten wechselnde Hormon- und Gonadotropinspiegel beobachtet werden. Ein Anstieg des AMH-Werts konnte zu keiner Zeit nachgewiesen werden, was einerseits an der geringen Menge an retransplantiertem Gewebe liegen mag, andererseits durchaus mit anderen Berichten korreliert, dass bei nur 9% der Retransplantationen ein deutliches Ansteigen von AMH bis zur alten Baseline zu beobachten ist [10].

Es wurde postuliert, dass eine Transplantation zur Wiederherstellung einer langjährigen Ovarialfunktion als Ersatz einer Hormonersatztherapie aufgrund der begrenzten Aktivität des transplantierten Gewebes nicht primär zu empfehlen ist [11].

Dies mag dem Umstand geschuldet sein, dass nach Transplantation bisweilen ein massiver Verlust an Follikeln beobachtet wurde, der anscheinend durch eine langsame Revaskularisation des Gewebes mit daraus resultierenden Ischämieschäden zu erklären ist [12]. Hier bleibt abzuwarten, ob die teils vielversprechenden Ergebnisse verschiedener Forschungsgruppen durch Förderung der Angiogenese und Unterstützung antiapoptotischer Mechanismen tatsächlich zu einer Verbesserung der Revaskularisation der Transplantate führen kann [12, 13].

Ohne diese noch experimentellen Maßnahmen konnte bis dato bei bis zu 67,3% der Patientinnen ein Jahr nach orthotoper Retransplantation eine aufrechte Funktion des ovariellen Ge-

webes nachgewiesen werden [14]. Die mittlere Dauer der Ovarfunktion nach Transplantation beträgt im Durchschnitt ca. 4–7 Jahre, ist jedoch abhängig von der ursprünglichen Follikelanzahl im Ovarialgewebe und vom Alter der Frau zum Zeitpunkt der Entnahme [15].

Zur nachhaltigeren Aufrechterhaltung der endokrinen Funktion der autologen Transplantate ist bei der vorgestellten Patientin in einem nächsten Schritt die heterotope Transplantation von mehreren Gewebsscheiben subperitoneal in die Beckenwand geplant, da mehrfach – zuletzt in einer Fallserie – nachgewiesen wurde, dass eine intraabdominale Retransplantation einer am Unterarm vorzuziehen ist [16].

Für eine Transplantation unter das Beckenperitoneum per Laparoskopie sprechen die operativ einfache Durchführbarkeit und die bessere Durchblutung im Bereich des Beckenperitoneums. Aufgrund der vorhergehenden Radikaloperation der Patientin ist eine orthotope Transplantation mangels fehlender Ovarien nicht möglich. Anmerkung: Normalerweise kann man auch in das kontralaterale Ovar retransplantieren.

Fazit

Dies ist der erste Fall einer autologen Retransplantation von zuvor kryokonserviertem Ovargewebe bei einer Patientin mit einem villoglandulären invasiven Adenokarzinom der Cervix uteri in Österreich. Es konnte anhand dieses Falls

gezeigt werden, dass eine Rekonstitution ovarier Funktion durch Einbringen von Ovargewebe im Unterarm leicht durchzuführen ist und effizient erscheint. Bedingt durch das Fehlen eines Restovars ist die hormonelle Aktivität eindeutig dem retransplantierten Präparat zuzuordnen.

Die Fertilitätsprotektion onkologischer Patientinnen ist aktueller denn je – abhängig von der onkologischen Grunderkrankung. Daher sollten interdisziplinär zusammen mit den behandelnden Onkologen unter Berücksichtigung des Alters der Patientin und der onkologischen Prognose in jedem einzelnen Fall alle heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten im Sinne der Patientinnen ausgeschöpft werden.

Korrespondenzadresse

Dr. Markus Lipovac

Karl Landsteiner Institut für zellorientierte Therapie in der Gynäkologie
Wiener Ring 3–5, 2100 Korneuburg, Österreich
markus@lipovac.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Lipovac, J. Herzog und M. Imhof geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J et al (2004) Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 22:4174–4183
2. West ER, Zelinski MB, Kondapalli LA et al (2009) Preserving female fertility following cancer treatment: current options and future possibilities. *Pediatr Blood Cancer* 53:289–295
3. Lee JS, Schover LR, Partridge AH et al (2006) American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24(18):1–15
4. Böttcher B, Toth B (2020) Update Fertilitätsprotektion bei Mädchen, Adolescentinnen und Frauen. *J Gynäkol Endokrinol AT*. <https://doi.org/10.1007/s41974-020-00145-9>
5. Donnez J, Dolmans M-M (2017) Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 377(17):1657–1665
6. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC et al (2016) Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 14:1
7. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T (2013) Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 99:1514–1522
8. Rosendahl M, Greve T, Andersen CY (2013) The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 30:11–24
9. von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F (2018) Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 297:257–267
10. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S et al (2014) Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod* 29:1931–1940
11. von Wolff M, Dittrich R, Stute P (2015) Transplantation of ovarian tissue to postpone menopause – is it really more advantageous for women's health than menopause hormone therapy? *Reprod Biomed Online* 31:827
12. Abir R, Fisch B, Jessel S, Felz C, Ben-Haroush A, Orvieto R (2011) Improving posttransplantation survival of human ovarian tissue by treating the host and graft. *Fertil Steril* 95(4):1205–1210
13. Fisch B, Abir R (2018) Female fertility preservation: past, present and future. *Reproduction* 156(1):F11–F27
14. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M et al (2016) Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 31:2031–2041
15. Donnez J, Dolmans MM (2015) Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet* 32:1167–1170
16. Bystrova O et al (2019) Heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a case series. *Gynecol Endocrinol* 12:1043–1049

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.