Protektive Massnahmen vorhanden

Fertilität und Krebs

Steigende Überlebensraten bei Krebserkrankungen und ein zunehmendes Bewusstsein für die Lebensqualität nach einer Krebserkrankung haben die zuvor wenig beachtete Thematik der Fertilität und Schwangerschaft nach einer Krebserkrankung zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt. Unterstützt wird diese begrüssenswerte Entwicklung durch grosse Fortschritte in der Reproduktionsmedizin, aufgrund derer auch Patientinnen inzwischen Massnahmen angeboten werden können, die eine realistische Chance auf den Erhalt der Fertilität auch nach einer gonadotoxischen Therapie geben.

L'augmentation des taux de survie après traitement pour cancer et la prise de conscience croissante de la qualité de vie après une maladie cancéreuse amènent progressivement la thématique de la fertilité et d'une grossesse après cancer au centre d'intérêt du grand public. Cette évolution positive est soutenue par des avancées majeures en médecine de la reproduction. Les procédures en découlant permettent actuellement d'offrir aux patientes une chance réelle de maintien de la fertilité même après un traitement oncologique gonadotoxique.

Prof. Dr. med.
Michael von Wolff
Bern

Die Auswirkungen der Strahlentherapie auf die Ovarien sind abhängig von der Dosis und dem Alter der Patientin. Die Toxizität der Strahlung variiert je nach Zell-Zyklus, so dass Oozyten in kleinen Primordialfollikeln sensibler auf eine Bestrahlung reagieren als Oozyten in grösseren Follikeln. Folgende altersabhängige Dosen wurden berechnet, die zu einem sofortigen und permanenten Eierstockversagen bei 97,5 Prozent der Patienten führen würden (1):

- 20,3 Gy bei der Geburt,
- 18,4 Gy im Alter von 10 Jahren,
- 16,5 Gy im Alter von 20 Jahren,
- 14,3 Gy im Alter von 30 Jahren.

Bei Männern führt eine Radiatio mit ca. 10 Gy in den meisten Fällen zu einer Sterilität (2). Eine fraktionierte Bestrahlung scheint Spermatogonien stärker zu schädigen.

Im Gegensatz zu einer Radiatio, bei welcher das Risiko für eine Schädigung der Ovarien relativ gut abgeschätzt werden kann, ist eine Risikokalkulation bei Chemotherapien durch die Verwendung unterschiedlicher Therapeutika sehr schwierig und muss individuell erfolgen. Hier muss u.a. auf die offen zugänglich publizierten Empfehlungen, z.B. des Netzwerks FertiPROTEKT (3) verwiesen werden.

Fertilitätsprotektive Massnahmen bei Männern

Bei Männern ist die beste therapeutische Option die Kryokonservierung von Spermien. Diese ist einfach und relativ preisgünstig durchzuführen und ermöglicht hohe Schwangerschaftsraten. Allerdings ist diese nur bei postpubertären Knaben möglich. Sollten Spermien nicht gewonnen werden können, kann auch Hodengewebe entnommen und konserviert werden. Mit den Spermien aus Hodengewebe ist jedoch eine In vitro Fertilisation erforderlich. Die Kryokonservierung von Spermien ist eine Selbstzahlerleistung und kostet wenige Hundert Schweizer Franken einmalig für die Konservierung und wenige Hundert Franken jährlich für die Lagerung.

Bei präpubertären Knaben kann Hodengewebe entnommen und die Spermatogonien isoliert und konserviert werden (4). Später werden diese in die Hodenkanälchen injiziert. Diese Technik ist jedoch noch experimentell und funktioniert bisher nur im Tiermodell.

Fertilitätsprotektive Massnahmen bei Frauen

Transposition der Ovarien

Soll das kleine Becken bestrahlt werden, so kann eine ovarielle Transposition durchgeführt werden, bei der eines oder beide Ovarien aus dem Strahlenfeld heraus geschwenkt werden, wodurch die Strahlenexposition der Ovarien erheblich gesenkt wird.

Nachteile einer Transposition ist die Möglichkeit der Ausbildung von Ovarialzysten. Relevant ist die Tatsache, dass bei weit distanzierenden Transpositionen der Ovarien, z.B. bis zum Diaphragma, in der Regel auch eine Durchtrennung der Tuben erforderlich ist. In diesem Fall kann später eine Schwangerschaft nur durch eine In vitro Fertilisation erzielt werden.

Die Kosten für Transpositionen werden von den Krankenkassen in der Regel übernommen.

Medikamentöse Therapieoptionen

Durch die Gabe von GnRH-Agonisten (GnRHa) wird nach einer initialen Freisetzung der Gonadotropine („flare up Effekt") ein passagerer hypogonadotroper Hypogonadismus erzeugt, durch den die potentiell gonadotoxische Wirkung einer Chemotherapie auf das „ruhende" Ovarialgewebe – ähnlich der Präpubertät – reduziert zu werden scheint. Der „flare up-Effekt" der GnRHa-Gabe dauert ca. eine Woche, so dass GnRHa wenn möglich eine Woche vor dem Beginn der Chemotherapie appliziert werden sollten. Die Wirkung der GnRHa sollte grundsätzlich mindestens noch 1–2 Wochen nach der Gabe des letzten Chemotherapiezyklus anhalten.

Nach der Publikation zahlreicher Studien mit einer begrenzten Aussagekraft und widersprüchlichen Ergebnissen wurden inzwischen die ersten Metaanalysen publiziert. Diese zeigen – bei allerdings weiterhin heterogener Datenlage – eine begrenzte Reduzierung der Wahrscheinlichkeit eines Funktionsverlustes der Ova-

rien, wie Abbildung 2 beispielhaft für die Therapie des Mammakarzinoms aufzeigt.

Die Anwendung von GnRHa ist ein off-label use.

Kryokonservierung von unfertilisierten und fertilisierten Oozyten

Gemäss des Registers des Netzwerks FertiPROTEKT konnten altersabhängig vor einer Chemotherapie durchschnittlich 5,1 bis 8,6 fertilisierte Oozyten im Pronukleusstadium kryokonserviert werden (Abb. 3). Dies entspricht einer theoretischen kumulativen, durchschnittlichen Geburtenrate von 40% bei 18–25-jährigen Frauen und 25% bei 36–40-jährigen Frauen.

Die Risiken für eine ovarielle Stimulation sind gering. Problematisch könnte jedoch zumindest theoretisch die ovarielle Stimulation bei Hormon-abhängigen Tumoren (z.B. beim Mammakarzinom) sein, die zu einer Proliferation von Tumorzellen führen würde. Deswegen wurden spezielle Stimulationsprotokolle mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern entwickelt, bei denen der Anstieg der Oestrogenkonzentrationen nur für wenige Tage erfolgt und deutlich niedriger als bei konventionellen Stimulationen ist (6). Bei nachweislich hormonabhängigen Tumoren sollte aber nicht stimuliert werden.

Eine ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von Keimzellen ist eine Selbstzahlerleistung und kostet einige Tausend Schweizer Franken für die Gewinnung und Konservierung und wenige Hundert Franken jährlich für die Lagerung.

Kryokonservierung von Ovargewebe

Soll eine Konservierung von Ovargewebe erfolgen, so wird entweder laparoskopisch das ganze Ovar entnommen oder es werden 50% des Ovarkortex eines Ovars reseziert, präpariert und unter Verwendung von Kryoprotektiva konserviert.

Wie viel Gewebe entnommen und kryokonserviert werden sollte, hängt davon ab, mit welcher Wahrscheinlichkeit die zytotoxische Therapie zu einem kompletten Verlust der Ovarfunktion führen wird. Besonders geeignet ist die Kryokonservierung von Ovargewebe für jüngere Patientinnen, da deren Ovarialreserve und somit die Follikeldichte sehr hoch ist. Auch ist diese Technik geeignet, wenn nur ca. ½ Woche Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie verbleibt. Bei Erkrankungen mit einer hämatogenen Streuung von Tumorzellen ist zu bedenken, dass das Ovargewebe wahrscheinlich nicht transplantiert werden kann, sondern Oozyten aus dem Gewebe isoliert und in vitro gereift werden müssen. Dieses Verfahren ist im Humansystem jedoch noch nicht etabliert, so dass die Kryokonservierung von Ovargewebe bei Leukämien noch experimentell ist.

Sollte später nach einem ausreichend langen Rezidiv-freien Intervall Kinderwunsch bei einer hypergonadotropen Ovarialinsuf-

ABB. 1 Vereinfachtes Schema für fertilitätsprotektive Massnahmen

Fertilitätsprotektive Techniken bei postmenarchalen Jugendlichen und Frauen im Alter von max. 35 bis 40 Jahre in Abhängigkeit von der onkologischen Therapie und dem verfügbaren Zeitfenster (modifiziert nach 3).

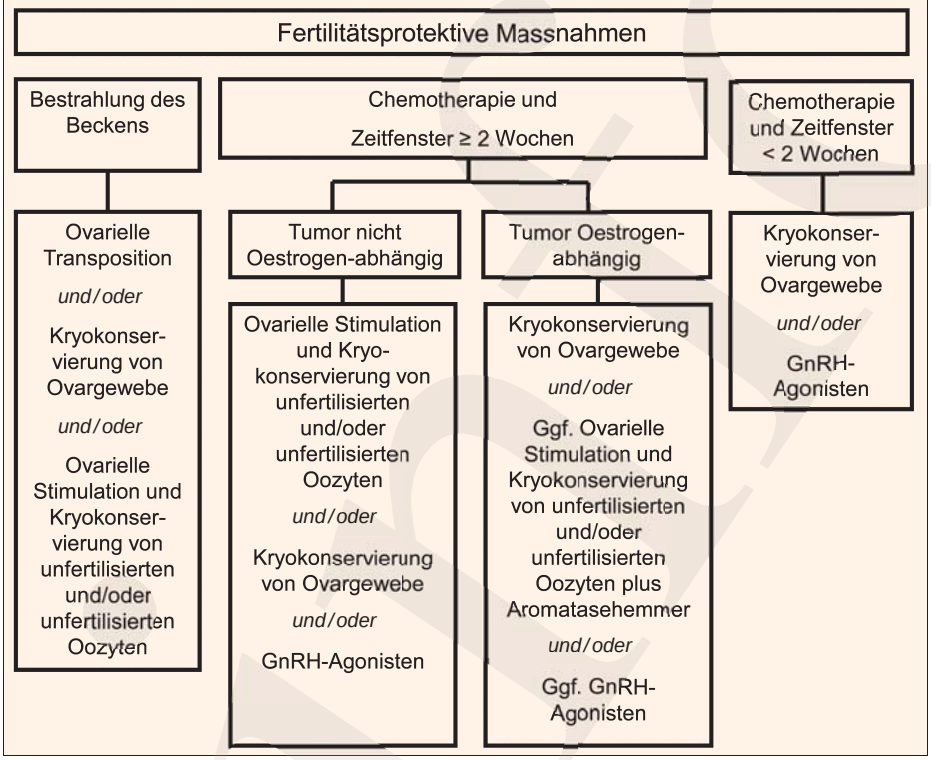


ABB. 2 Metaanalyse zur Wirkung von GnRH-Analoga am Beispiel der Chemotherapien beim Mammakarzinom

Metaanalyse zur Wirkung von GnRH-Analoga am Beispiel der Chemotherapien beim Mammakarzinom. Einbezogen wurden nur randomisierte kontrollierte Studien und die Wahrscheinlichkeit eines prämaturen Ovarialversagens mit und ohne Chemotherapiebegleitende GnRH-Anlaoga-Behandlung (9).

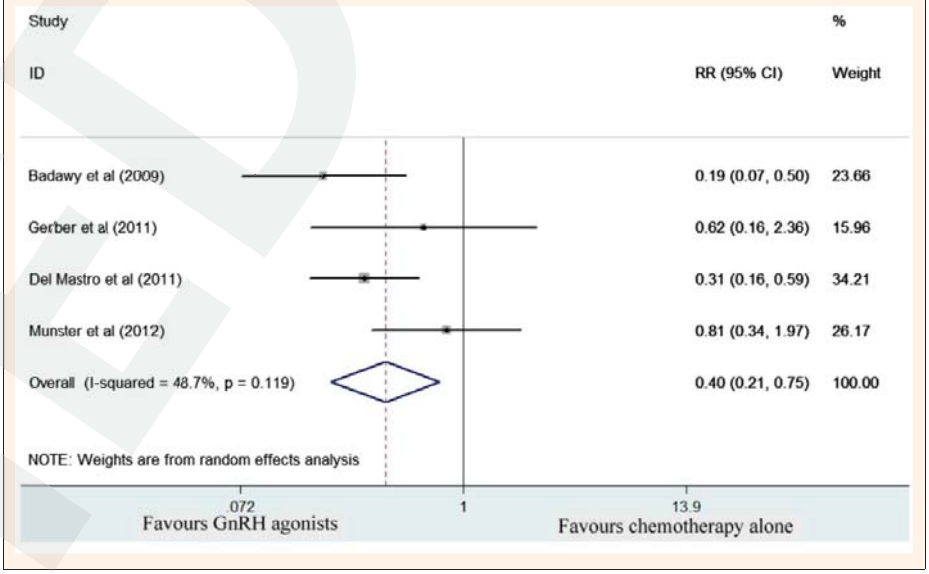
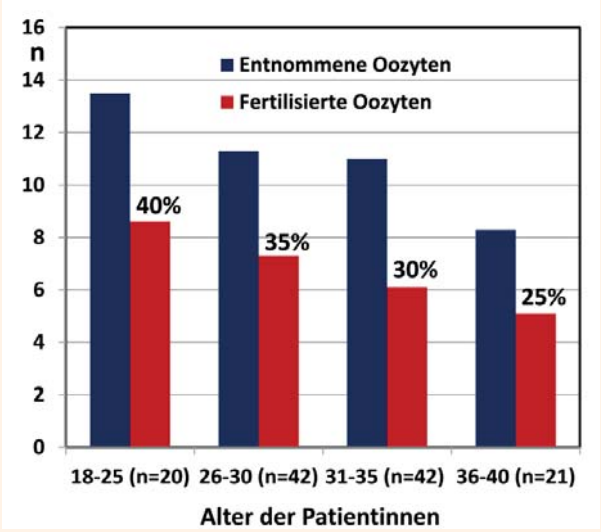


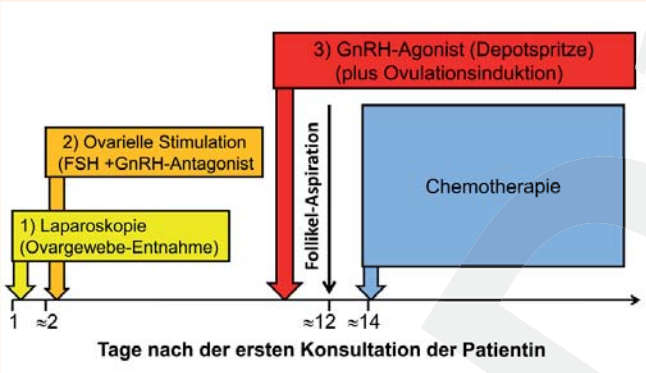
ABB. 3 **Anzahl erfolgreich fertilisierter, kryokonservierter Oozyten im Pronukleusstadium vor zytotoxischer Therapie**

sowie die Berechnung der theoretischen Geburtenrate nach einem späteren Transfer gemäss des Schweizer IVF-Registers (Prozentangabe über den Säulen).



(modifiziert nach 10)

ABB. 4 **Kombination von drei verschiedenen fertilitätsprotektiven Techniken zur Maximierung der Schwangerschaftschancen**



(modifiziert nach von Wolff et al., 2011)

fizienz bestehen, so kann das Gewebe retransplantiert werden. Die Transplantation erfolgt idealerweise entweder in oder an das verbliebene Ovar oder in eine Peritonealtasche im Bereich der Fossa ovarica. An der Universitäts-Frauenklinik Erlangen wurden bisher in dem Netzwerk FertiPROTEKT die meisten Transplantationen durchgeführt (Tab. 1) und auch die erste Geburt nach einem Übernachttransport von Ovargewebe bei 4°C erzielt (7). Gemäss dieser Daten und der ersten gösseren Studien dürfte die Geburtenrate pro Transplantation in spezialisierten Zentren bei bis zu 30% liegen.

Das Risiko einer Re-Transplantation von malignen Zellen wird als sehr gering erachtet, wenn strenge Qualitätssicherungsmassnahmen gewährleistet sind. Als Altersgrenze bei der Kryokonservierung von Ovargewebe werden ca. 35 Jahre empfohlen, da die Erfolgsraten von der Follikeldichte des Ovargewebes abhängen.

Die ambulant durchführbare laparoskopische Gewebeentnahme ist keine Kassenleistung, so dass eine Kostenübernahme nicht garantiert ist. Die Kryokonservierung und Lagerung von Ovargewebe ist eine Selbstzahlerleistung und kostet wenige Hundert Schweizer Franken einmalig für die Konservierung und wenige Hundert Franken jährlich für die Lagerung.

Kombination der verschiedenen Techniken

Die Chance, mit den beschriebenen Techniken eine Schwangerschaft herbeizuführen, ist begrenzt. Deshalb kann zur Steigerung der Effektivität eine Kombination der fertilitätsprotektiven Techniken erwogen werden (Abb. 4). Bei einer Kombination, die ein Zeitfenster von ca. 2,5–3 Wochen erfordert, besteht die Möglichkeit, zunächst Ovargewebe laparoskopisch zu entnehmen und direkt danach eine Gonadotropinstimulation einzuleiten. Mit dieser Kombination ist rechnerisch von einer Geburtenchance von ca. 50% auszugehen. Zusätzlich können bei den Patientinnen GnRHa appliziert werden. Diese werden zeitgleich mit der Ovulationsinduktion oder am Tag der Follikelaspiration gegeben.

Die Netzwerke FertiPROTEKT und FERTISAVE SUISSE

Das Netzwerk FertiPROTEKT (8) wurde im Jahr 2006 mit dem Ziel gegründet, flächendeckend zunächst in Deutschland, dann auch in den angrenzenden deutschsprachigen Ländern die seinerzeit noch weitgehend experimentellen fertilitätsprotektiven Massnahmen anzubieten und diese wissenschaftlich zu evaluieren. Um eine hohe Qualität bei der Beratung und Therapie zu gewährleisten und mit der schnellen Entwicklung des Fachbereichs Schritt zu halten, finden jährliche 2-tägige Arbeitstreffen mit Anwesenheitspflicht aller ca. 80 Zentren statt. Des Weiteren wurde ein öffentlich zugängliches Register aller durchgeführten Behandlungen, Komplikationen und Schwangerschaften eingerichtet. Als Informationsplattform steht eine 2-sprachige Website (www.fertiprotekt.ch) für Aerzte und Patienten zur Verfügung, die mit 25.000 Zugriffen pro Monat frequentiert wird.

In Anlehnung an FertiPROTEKT wurde 2009 in der Schweiz das Netzwerk FERTISAVE SUISSE gegründet. Dieses verfolgt ähnliche Ziele wie FertiPROTEKT, ist aber auf die Schweiz begrenzt. Auf der Website der Schweizer Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGRM (http://www.sgrm.org/) finden sich Angaben zu dem Netzwerk und die Kontaktdaten der Mitglieder, die fertilitätsprotektive Massnahmen durchführen.

Prof. Dr. med. Michael von Wolff
Universitäts-Frauenklinik Bern, Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Effingerstrasse 102, 3010 Bern
Michael.vonWolff@insel.ch

Literatur:

1. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:738–44
2. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, Bacigalupo A. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. Bone Marrow Transplant. 2002;30:447–51
3. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women-a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet. 2011; 284:427–35.
4. Schlatt S, Ehmcke J, Jahnukainen K. Testicular stem cells for fertility preservation: preclinical studies on male germ cell transplantation and testicular grafting. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:274–80
5. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. Fertil Steril 2009; 92: 1360–65

TAB. 1 **Transplantationen von Ovargewebe bis Ende 2012 an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, dem FertiPROTEKT-Zentrum mit den meisten bisher durchgeführten Transplantationen (modifiziert nach 11)**

Indikation	Alter bei Kryokonservierung	Alter bei der Transplantation	Datum der Transplantation	Lokalisation der Transplantation	Therapieergebnis
Anal-Karzinom	28	30	Mai 2007	Beckenwand	IVF mit Embryotransfer
Anal-Karzinom	34	38	August 2009	Beckenwand	IVF mit Embryotransfer
Hodgkin-Lymphom	20	23	April 2010	Beckenwand + Ovar	IVF mit Embryotransfer
Hodgkin-Lymphom	26	31	Mai 2010	Beckenwand + Ovar	Aktivitätszeichen
Hodgkin-Lymphom	27	32	Juni 2010	Beckenwand	Schwangerschaft nach Spontankonzeption; Geburt 10/11
Mamma-Karzinom	35	38	Juli 2010	Beckenwand + Ovar	IVF mit Embryotransfer
Mamma-Karzinom	28	31	August 2011	Beckenwand	Schwangerschaft nach Spontankonzeption; Geburt 08/12
Anal-Karzinom	33	36	April 2012	Beckenwand + Ovar	Aktivitätszeichen
Hodgkin-Lymphom	35	37	Juni 2012	Beckenwand	Schwangerschaft nach Spontankonzeption; Geburt Ende 2013
Hodgkin-Lymphom	33	39	Juni 2012	Beckenwand	Aktivitätszeichen
Mamma-Karzinom	37	42	Juli 2012	Beckenwand	Aktivitätszeichen
Non Hodgkin-Lymphom	34	38	November 2012	Beckenwand	Aktivitätszeichen
Hodgkin-Lymphom	21	27	Dezember 2012	Beckenwand	Aktivitätszeichen

6. Oktay K. Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H: Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3885–90
7. Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, Mueller A, Beckmann MW, van der Ven H, Montag M. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. Fertil Steril. 2012;97:387–90
8. FertiPROTEKT. Website des "Netzwerks für Fertilitätsprotektion bei Chemo- und Strahlentherapien", www.fertiprotekt.de. Inhaltlich Verantwortlicher: Prof. Dr. Michael von Wolff. Installiert 01' 2007, Letzte Ueberarbeitung 04' 2013
9. Yang B, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, Jiao S. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast. 2013;22:1507
10. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M, Strowitzki T, von Wolff M: Fertility preservation in > 1000 patients – patients characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. Arch Gynecol Obstet 2011;283:651–6
11. von Wolff M., Dittrich R. Kinderwunsch bei Krebspatientinnen - Beratungs- und Therapiestandards. TumorDiagn u Ther 2013, in press

Take-Home Message

- Alle Männer sollten vor einer Chemotherapie über die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien aufgeklärt werden
- Bei Frauen <40 Jahre ist bei einem kurativen Therapieansatz und einer nachweislich gonadotoxischen Therapie eine Beratung in einem versierten Zentrum zu empfehlen
- Es wird geschätzt, dass die durchschnittliche Schwangerschaftsrate bei der Verwendung kryokonservierter Oozyten und Ovargewebe jeweils ca. 30% beträgt. Bei der Kombination beider Techniken ist eine Erfolgsrate von 50% zu erwarten
- GnRH-Analoga scheinen einen protektiven Effekt gemäss erster Meta-analysen zu haben, die Datenlage ist jedoch noch heterogen
- Adressen von beratenden Zentren in der Schweiz finden sich auf der Website des Netzwerks FERTISAVE SUISSE (http://www.sgrm.org/) und detaillierte Informationen zu den Techniken und Indikationen etc. auf der Website des Netzwerks FERTIPROTEKT (www.fertiprotekt.ch)

Message à retenir

- Tous les hommes doivent être informés de la possibilité de cryoconservation du sperme avant une chimiothérapie
- Pour les femmes en dessous de 40 ans, en cas de traitement oncologique à visée curative avec une thérapie gonadotoxique avérée, une consultation dans un centre spécialisé est recommandée
- On estime que le taux moyen de grossesse lors d'utilisation d'ovocytes ou de tissu ovarien cryoconservés se situe à environ 30%. En combinant ces deux techniques, on peut s'attendre à un taux de réussite de 50%
- L'emploi d'analogues de la GnRH semble avoir un effet protecteur (selon les premières méta-analyses), mais les données sont encore hétérogènes
- Les adresses des centres spécialisés en Suisse sont disponibles sur le site du réseau FERTISAVE SUISSE (http://www.sgrm.org/) et des informations détaillées sur les indications, les techniques etc. se trouvent sur le site du réseau FertiProtekt (www.fertiprotekt.ch)