

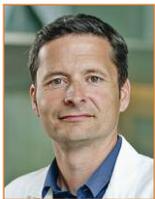
# Fertilitätserhalt bei onkologischen Patienten

## Risiken und Massnahmen der Gonadenprotektion

**Durch verbesserte Tumortherapien werden immer mehr Krebspatienten im reproduktiven Alter mit guter Lebensqualität überleben und ihren Kinderwunsch realisieren wollen. Vor einer onkologischen Therapie soll immer mit den Patientinnen und Patienten erörtert werden, ob die Therapie ihr reproduktives Potenzial schmälert. Eine Schwangerschaft kann oft nur dann erreicht werden, wenn vor der onkologischen Therapie Massnahmen des Fertilitätserhalts durchgeführt wurden. Leider kommt es immer noch vor, dass nicht oder unzureichend über diese Möglichkeiten aufgeklärt wird.**

JÜRGEN WEISS

SZO 2018; 2: 18–21.



Jürgen Weiss

Bekannt ist, dass eine Chemo- oder Radiotherapie häufig zu einer Schädigung der Gonaden führt. Das Ausmass des negativen Effekts einer Tumortherapie auf die Keimzellen hängt dabei von der Art der Behandlung, der Dosis und vom Alter der Patientin/des Patienten ab.

### Wie schädigt eine Chemo- oder Radiotherapie die Gonaden?

Die Determinanten der Schädigung sind die Art und die Dosis der Chemo- oder Strahlentherapie und das Alter der Patientin/des Patienten. Als Faustregel gilt, dass die Gonaden von jüngeren Patientinnen und Patienten durch onkologische Therapien weniger (als bei tendenziell älteren) geschädigt werden. Die Tabelle fasst zusammen, welche Fragen vor Einleitung der onkologischen Therapie zu stellen sind.

#### Radiotherapie

Die mittlere sterilisierende Dosis am Ovar liegt zwischen 18 Gray (bei Mädchen unter 10 Jahren) und 8 Gray (bei Frauen mit 40 Jahren). Eine Schädigung des Uterus durch eine Radiotherapie ist bei präpu-

bertären Mädchen am ehesten relevant, später jedoch meist unerheblich (1).

Eine Bestrahlung des Hodens von schon 4 Gray führt zu einer irreversiblen Schädigung der Spermatogenese (2).

#### Chemotherapie

Auch eine Chemotherapie schädigt altersabhängig. So ist im Allgemeinen bei Frauen unter 35 Jahren in 10%, bei Frauen zwischen 35 und 39 Jahren in 40 bis 50% und bei Frauen über 40 Jahren in 70% der Fälle mit einer relevanten Schädigung der Eierstöcke zu rechnen (3). Alkylanzien wie Cyclophosphamid schädigen die Ovarien am stärksten. Für Cyclophosphamid ist der Mechanismus der Ovartoxizität recht gut bekannt. So führt Cyclophosphamid zu einer beschleunigten Rekrutierung der Follikel und damit zu einem Ausbrennen des Eierstocks mit einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz (4).

#### Ovarprotektoren

##### Präklinisch

Verschiedene Substanzen konnten im Tierversuch ihre Wirksamkeit als Ovarprotektoren zeigen. Dazu gehören Ceramid-1-Phosphat (5), Sphingosin-1-Phosphat, AMH (6), der Immunmodulator AS101 und mTORC1-Inhibitoren (7). Diese Substanzen sind vielversprechend für die Zukunft, haben jedoch derzeit noch keinen Platz in der Praxis.

##### Klinisch

GnRH-Agonisten und die kombinierte orale Kontrazeption wurden am Menschen zur Ovarprotektion getestet. Die zugrunde liegende Idee ist es, den Eierstock passager hormonell in einen Ruhezustand zu

#### ABSTRACT

##### Fertility preservation in cancer patients

The demand for fertility preservation increases with more patients surviving cancer due to better therapies. Radio- and/or chemotherapy damage the reproductive potential. The younger the patient the less is the damage. It is crucial that all patients gets the proper counseling. Cryopreservation of oocytes, embryos, ovarian tissue and sperms are available options. The challenge is to find the balance between oncological needs and fertility preservation options.

**Keywords:** fertility preservation, oncology, cryopreservation.

versetzen, um die Schädigung durch Chemo- oder Radiotherapie am Ovar zu verringern.

Die Pille zeigte dazu keinen Benefit (8).

Die Datenlage zu GnRH-Agonisten ist sehr kontrovers. Eine Metaanalyse zeigte zwar, dass nach GnRH-Agonisten die Menstruationen wieder regelmässiger wurden, eine konklusive Evidenz dafür, dass auch die Ovarfunktion und die Fertilität verbessert wurden, konnte jedoch nicht abgeleitet werden (9).

Die zwei neuesten randomisierten, klinischen Studien mit jeweils knapp über 200 Frauen mit Mammakarzinom (10, 11) zeigen eine signifikante Verringerung der Rate an Ovarialinsuffizienzen und Amenorrhöen durch die Gabe eines GnRH-Agonisten. Dabei bleibt die Frage, ob die Gabe von GnRH-Agonisten zu einer höheren Lebendgeburtenrate führt, offen.

### Positiver Effekt der Beratung

Allein schon die Beratung über fertilitätserhaltende Massnahmen hat, unabhängig davon, ob tatsächlich Massnahmen eingeleitet werden, einen positiven Effekt auf die Lebensqualität und die Fähigkeit des Copings (12).

### Massnahmen des Fertilitätserhaltes

#### Stimulation der Ovarien

Die Stimulation der Ovarien wird mit Gonadotropinen durchgeführt und dauert 10 bis 14 Tage. Sie kann zu jedem Zykluszeitpunkt durchgeführt werden, also auch in der Lutealphase (13). Ziel ist es, vor der onkologischen Therapie befruchtete oder unbefruchtete Eizellen zu gewinnen, die eingefroren werden können. Die onkologische Therapie kann direkt nach der Eizellentnahme eingeleitet werden.

Das hormonrezeptorpositive Mammakarzinom stellt eine Sondersituation dar. Da eine hormonelle Stimulation zu einer passageren Erhöhung der Estradiolspiegel führt, könnte dies theoretisch zu einer Verschlechterung der Brustkrebsprognose führen. Um die Estrogenspiegel zu senken, wird zur konventionellen Gonadotropinstimulation ein Aromatasehemmer eingesetzt, denn er vermindert die Estrogenwerte. Nach Studienergebnissen ist diese kombinierte Stimulation ausreichend sicher (14).

#### Entnahme von Eierstockgewebe

Das Eierstockgewebe wird laparoskopisch entnommen und direkt in kleinen Stücken eingefroren. In der Regel wird die Hälfte eines Eierstocks entfernt, der andere wird vollständig belassen. Nach Abschluss der Therapie kann das Gewebe Jahre später wieder retransplantiert werden. Dies erfolgt auch laparoskopisch – entweder in eine peritoneale Tasche oder in das kontralaterale Ovar. Nach 3 bis 9 Monaten beginnt dann in den allermeisten Fällen die endokrine Funktion, und es kommt zu Regelblutungen (15). Da es sich um eigenes Gewebe handelt, ist keine Im-

Tabelle:

### Checkliste beim Erstkontakt mit der onkologischen Patientin/ dem onkologischen Patienten

#### Allgemein

- Welche onkologische Therapie wird geplant?
- Führt die onkologische Therapie zur Sterilität?
- Kann eine weniger gonadotoxische Therapie angewendet werden?
- Wie viel Zeit verbleibt bis zur Therapie?
- Staging der Krebserkrankung? Prognose? Lebenserwartung?
- Kinderwunsch? Lebt Patientin/Patient in einer (stabilen) Partnerschaft?
- Ist eine spätere Schwangerschaft mit Grunderkrankung vereinbar?
- Aufklärung über alle Möglichkeiten
- Ist Fertilitätserhalt risikoarm möglich?
- Mitgabe von Infomaterial und Nennung von Websites ([www.fertiprotekt.de](http://www.fertiprotekt.de) und [www.fertisave.ch](http://www.fertisave.ch))
- 24 Stunden Bedenkzeit

#### Bei der Frau

- präpubertär: Ovargewebeentnahme möglich?
- Zyklus? Aktuelle Verhütung?
- Ist die Ovarkapazität a priori gut genug? Alter, antraler «follicle count» (AFC), Anti-Müller-Hormon (AMH), FSH

#### Beim Mann

- präpubertär: Hodengewebeentnahme möglich?
- Ejakulation mit Spermien möglich?

munsuppression notwendig. Die Erstbeschreibung erfolgte im Jahre 2004 (16). Seitdem sind durch dieses Verfahren weltweit geschätzt über 150 Kinder geboren worden. Daher ist diese Massnahme nicht mehr als experimentell einzustufen. Der Zeitaufwand dafür beträgt nur wenige Tage und ist somit auch bei dringlicher onkologischer Therapie durchführbar. Das Verfahren kann bei den meisten Tumorentitäten angewendet werden.

Bei präpubertären Mädchen stellt sie die einzige Option dar. In dieser Situation kann das Verfahren noch als experimentell eingestuft werden, da noch wenige Erfahrungen hierzu vorliegen. Bei einer hohen Gefahr einer Metastasierung ins Ovar, beispielsweise bei einer Leukämie, ist dieses Verfahren jedoch obsolet (*Abbildung*).

#### Kryokonservierung von Spermien

Die Kryokonservierung von Spermien stellt die einfachste und etablierteste Methode dar. Sie ist einfach und ohne Zeitverzögerung durchzuführen. Nach dem Auftauen haben die Spermien ein hohes Befruchtungspotenzial. Sollte eine Ejakulation nicht möglich sein, beispielsweise bei präpubertalen Knaben oder wenn die Grunderkrankung zu schwerwiegend ist, kann eine operative Entnahme von Spermien direkt aus dem Hoden (TESE) durchgeführt werden. Eine TESE muss auch dann erfolgen, wenn im Ejakulat keine Spermien vorhanden sind (Azospermie).

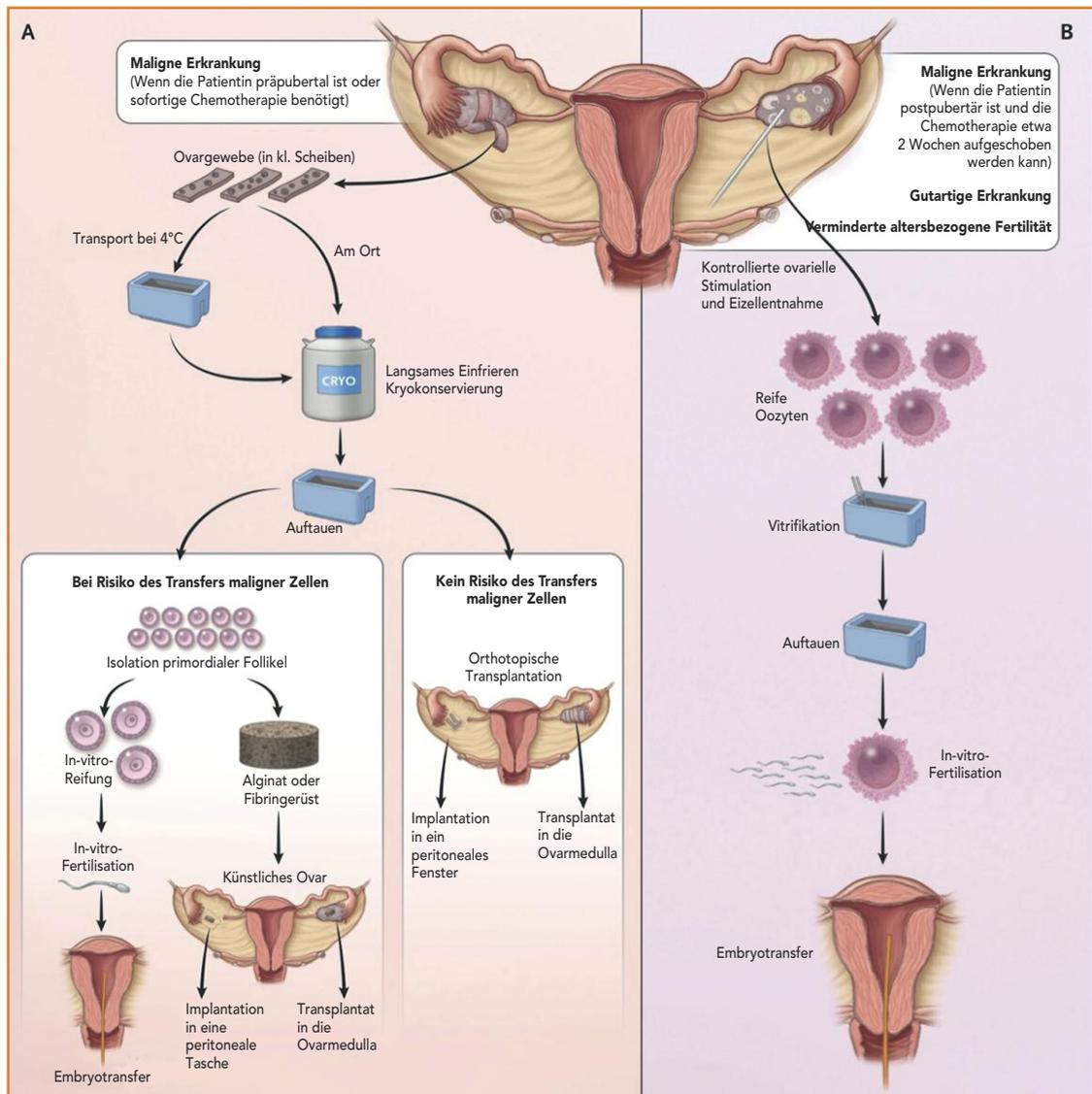


Abbildung: Methoden des Fertilisationserhalts bei jungen (prämenopausalen) Krebspatientinnen in verschiedenen Konstellationen (adaptiert nach [24]).

### Schwangerschaft im fortgeschrittenen Alter

In der Regel sind Frauen, die nach einer onkologischen Therapie schwanger werden wollen, im späten reproduktiven Alter. Dabei gilt es zu bedenken, dass die peripartalen und neonatalen Risiken schon ab dem 40., erst recht aber über dem 45. Lebensjahr erhöht sind (17). In einer dänischen Registerstudie mit knapp 400 000 Einlingsschwangerschaften verdoppelte sich das Risiko eines ungünstigen Schwangerschaftsoutcomes von 5,5% in der Altersgruppe der 20- bis 34-Jährigen auf 10,8% bei den über 40-Jährigen. Hauptrisiken waren chromosomale Störungen, Früh- und Fehlgeburten (18).

### Sicherheit für die Frau bei der Retransplantation

Bei einer Retransplantation von Ovargewebe darf es nicht zu einer Reinduktion der Grunderkrankung

durch potenzielle Metastasen im Ovargewebe kommen. Eine Übersichtsarbeit zeigt für Leukämiepatientinnen ein zu hohes Risiko, für andere Tumorentitäten aber kein oder ein sehr geringes Risiko (19).

Bei einer Risikokonstellation könnten zukünftig auch nur die unreifen Eizellen aus dem Ovargewebe präpariert und in vitro gereift werden oder das Ovargewebe im Rahmen einer Xenotransplantation auf SCID-Mäuse oder auf ein künstlich hergestelltes Ovar übertragen werden, um daraus reife Eizellen gewinnen zu können (20).

Ob eine Schwangerschaft nach einer Karzinom-erkrankung sicher ist, lässt sich nicht für alle Tumorentitäten beantworten. Für das Mammakarzinom liegen gute Daten vor, die zeigen, dass eine Schwangerschaft nach einer Brustkrebserkrankung keine negativen Folgen hat, sondern dass das 5-Jahres-Überleben sogar eher höher ist (21, 22).

### Nachsorge

Auch noch Jahre nach der Erstdiagnose und unabhängig davon, ob fertilitätserhaltende Massnahmen durchgeführt wurden, muss die Frau gynäkologisch weiterbetreut werden. Hierbei muss evaluiert werden, ob eine Hormontherapie bei vorzeitiger Ovarialsuffizienz unabhängig vom Kinderwunsch angezeigt ist.

Auch eine Verhütungsberatung kann notwendig sein und sollte nicht ausser Acht gelassen werden.

### Sicherheit für das Kind

Oft besteht bei Patientinnen und Patienten sowie bei Ärztinnen und Ärzten die Unsicherheit, ob eine potenziell mutagene Chemo- oder Radiotherapie bei Vater oder Mutter zu einer erhöhten Fehlbildungsrate bei deren Kindern führen könnte. Die Childhood-Cancer-Survivor-Studie hat retrospektiv eine Kohorte von 4699 Kindern ausgewertet, deren Mütter oder Väter wegen einer Krebserkrankung behandelt wurden (23). Die Fehlbildungsrate der Kinder betrug 2,7% und lag im niedrigen normalen Rahmen. Solche Zahlen sind für die Beratung unserer Patientinnen und Patienten wichtig, um sie in ihrem Kinderwunsch zu bestärken.

### Zusammenfassung

Die Nachfrage nach einem Fertilitätserhalt nimmt zu, da die onkologische Therapie immer besser wird und dadurch mehr Patientinnen und Patienten im reproduktiven Alter mit guter Lebensqualität überleben. Eine Radio- und/oder Chemotherapie schädigt die Gonaden. Je jünger der Patient/die Patientin, desto geringer fällt die Schädigung aus. Entscheidend ist, dass alle Patientinnen und Patienten eine entsprechende Beratung über die Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes bekommen. Die Kryokonservierung von Eizellen, Embryos, Ovargewebe und Spermien steht zur Verfügung. Die Herausforderung ist es, die Balance zwischen notwendiger onkologischer Therapie und den Optionen des Fertilitätserhaltes zu finden. ■

Prof. Dr. med. Jürgen M. Weiss  
Kinderwunsch- und Hormonzentrum  
Frauenklinik  
Luzerner Kantonsspital  
6000 Luzern 16  
E-Mail: juergen.weiss@luks.ch

Interessenkonflikte: keine.

## Merkmale

- **Jede onkologische Patientin und jeder onkologische Patient im reproduktiven Alter** muss über die Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes aufgeklärt werden. Allein das Aufzeigen dieser Option führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, auch wenn keine Massnahme durchgeführt wird.
- **Die fertilitätserhaltenden Massnahmen** und eine Schwangerschaft nach einer Krebserkrankung haben keinen negativen Effekt auf das Überleben.
- **Massnahmen des Fertilitätserhaltes bei der Frau sind:**
  - Überdenken des Therapieprotokolls, um weniger oder keine gonadotoxischen Substanzen einzusetzen
  - Keine Massnahmen, wenn die Chance auf eine spontane Remission hoch ist
  - Ovarprotektion durch GnRH-Agonisten, wobei die Evidenz dafür sehr umstritten ist
  - Stimulation des Eierstocks mit anschliessender Kryokonservierung (Vitrifikation) von unbefruchteten oder befruchteten Eizellen. Die Stimulation kann zu jedem Zykluszeitpunkt durchgeführt werden
  - Laparoskopische Entnahme von Ovargewebe und Kryokonservierung mit der Möglichkeit der Replantation nach abgeschlossener oder unterbrochener onkologischer Therapie. Bei Leukämie und Ovarialkarzinom nicht möglich
  - Transposition der Ovarien bei Radio des Beckens
  - Einzelne Massnahmen können auch miteinander kombiniert werden.
- **Spezielle Massnahmen des Fertilitätserhaltes beim Mann sind:**
  - Kryokonservierung von Spermien und die Kryokonservierung von Hodengewebe nach einer Biopsie (TESE)
  - TESE bei Leukämie und Hodenkarzinom nicht möglich.

#### Quellen:

1. Teh et al.: *Biomed Res Int.* 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/482968>.
2. Vakalopoulos et al.: *Hormones (Athens).* 2015; Oct-Dec; 14(4): 579-589.
3. Zavos, Valachis: *Acta Oncol.* 2016; Jun; 55(6): 664-670.
4. Roness et al.: *Fertil Steril.* 2016; Jan; 105(1): 20-29.
5. Pascuali et al.: *Hum Reprod.* 2018 Mar 9.
6. Kano et al.: *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; Feb 28; 114(9): E1688-E1697.
7. Goldmann et al.: *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; Mar 21; 114(12): 3186-3191.
8. Behringer et al.: *Ann Oncol.* 2010; Oct 21(10): 2052-2060.
9. Munhoz et al.: *JAMA Oncol.* 2016; 2(1): 65-73.
10. Moore et al.: *N Engl J Med.* 2015; Mar 5; 372(10): 923-932.
11. Leonard et al.: *Ann Oncol.* 2017; Aug 1; 28(8): 1811-1816.
12. Desphande et al.: *Cancer.* 2015; 121(22): 3938-3947.
13. von Wolff et al.: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; Apr; 199: 146-149.
14. Kim et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; Apr; 101(4): 1364-1371.
15. Diaz-Garcia et al.: *Fertil Steril.* 2018; 109: 478-485.
16. Donnez et al.: *Lancet.* 2004; Oct 16; 364(9443): 1405-1410.
17. Glasser et al.: *Fertil Steril.* 2011; 95(8): 2548-2551
18. Frederiksen et al.: *Obstet Gynecol.* 2018; Mar; 131(3): 457-463.
19. Bastings et al.: *Hum Reprod Update.* 2013; Sep-Oct; 19(5): 483-506.
20. Fisch, Abir: *Reproduction.* 2018; Mar 26. doi: 10.1530/REP-17-0483. [Epub ahead of print].
21. Hartmann, Eslick: *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 160(2): 347-360.
22. Iqbal et al.: *JAMA Oncol.* 2017; May 1; 3(5): 659-665.
23. Signorello et al.: *J Clin Oncol.* 2012; 30(3): 239-245.
24. Donnez et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1657-1665.