

Kinderwunsch und Krebstherapie

Fertilität bei jungen Frauen nach Chemotherapie

Dank Fortschritten in der Onkologie und neueren zur Verfügung stehenden Therapeutika hat sich die Aussicht auf Kuratation oder längere Lebenserwartung für viele Tumorpatienten verbessert. Dies gilt im Besonderen für Tumoren im jungen Erwachsenenalter wie beispielsweise Hodgkin-Lymphome oder das Mammakarzinom der jungen Frau. Leben und Lebensplanung nach der Krebserkrankung wird für diese jungen Menschen zu einem wichtigen Thema. Dazu gehört auch der Wunsch nach eigenen Kindern. Da viele der intensiven Chemotherapieschemata zu Infertilität führen, ist es bei jungen Patientinnen besonders wichtig, dass sie vor Therapiebeginn auch über diesen Umstand informiert werden und fertilitätserhaltende Massnahmen besprochen und eingeleitet sind.



Grâce aux progrès en oncologie et des nouveaux agents disponibles, la perspective d'une curation ou l'allongement de l'espérance d'une prolongation de vie s'est améliorée pour de nombreux patients atteints de cancer. Cela est particulièrement vrai pour les tumeurs chez les jeunes adultes telles que le lymphome hodgkinien ou le cancer du sein de la jeune femme. La vie et la planification de la vie après un cancer deviennent un enjeu majeur pour ces jeunes gens. Cela comprend le désir d'avoir des enfants. Comme un bon nombre des régimes de chimiothérapie intensive amènent à l'infertilité, il est particulièrement important chez les jeunes patientes qu'elles seront informées avant le début du traitement de ce fait et que les mesures de préservation et de fécondité sont discutées et initiées.

Die weiblichen Keimzellen liegen bei Geburt als Pool von 1 bis 2 Mio. Primordialfollikel vor (ovarielle Reserve) und können nach Zerstörung durch Chemotherapeutika nicht wie bei männlichen Samenzellen durch Stammzellen erneuert werden. Mit dem Beginn der Geschlechtsreife entwickeln sich aus zahlreichen Primordialfollikeln kontinuierlich Primär- und Sekundärfollikel. Durch den Einfluss von FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) bilden sich aus den Sekundärfollikeln zyklisch antrale Tertiärfollikel, die dann zum Eisprung kommen.

Anti-Müller-Hormon (AMH) wird von den Granulosazellen präantraler oder antraler Follikel gebildet und verhindert die Rekrutierung einer zu grossen Anzahl an Primordialfollikeln. AMH ist ein oft verwendeter Marker zum Abschätzen der Ovarialreserve in Kombination mit der Bestimmung von FSH und der Anzahl sonographisch darstellbarer Primordialfollikel.

Dr. med. Felicitas Hitz, St. Gallen

Dr. med. Salome Riniker, St. Gallen

Beeinträchtigung der Ovarialfunktion durch Chemotherapie

Die Schädigung der Ovarien durch Chemotherapeutika hängt zwar von der kumulativen Dosis eines Chemotherapeutikums ab, eine untere Schwellendosis, unter der die Funktion der Ovarien gar nicht oder nur geringgradig beeinträchtigt wird, gibt es jedoch nicht. Aus tierexperimentellen Untersuchungen weiss man, dass Alkylantien wie z.B. Cyclophosphamid die Follikel dosisabhängig schädigen, aber eine Schädigung der Primordialfollikel bei allen Dosen nachweisbar war.

Gut belegt ist die Altersabhängigkeit der ovarialtoxischen Wirkung der Chemotherapeutika. Ab einem Alter von 35 Jahren ist der Pool von Primordialfollikeln und die Oozytenqualität bereits soweit reduziert, dass geringe ovarialtoxische Effekte zu einem vorzeitigen Ende der Reproduktionsfähigkeit führen können. Auch wenn eine Frau unter oder direkt nach einer Chemotherapie weiter menstruiert, kann der Pool an Primordialfollikeln so stark reduziert sein, dass sich einige Jahre nach Abschluss der Therapie ein prämaures Ovarialversagen ausbildet. Menstruationszyklen und Amenorrhoe bilden ein biologisches Kontinuum und sind Ausdruck des weiblichen Hormonspiegels. Während bei der hormonellen Aktivität ein Regenerationspotenzial besteht, ist diese aber wiederum kein Garant für eine erhaltene Fertilität.

Daten zu Chemotherapie und endokriner Therapie bei Mammakarzinom

Die in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms angewendeten Chemotherapieregime bestehen meistens aus Cyclophosphamid in Kombination mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen. All diese Substanzen haben eine bekannte ovarialtoxische Wirkung und führen je nach Dosierung und Kombination sowie in Abhängigkeit vom Alter der Patientin zu ovarialer Dysfunktion mit Amenorrhoe (Tab. 1). Das CMF Regime hat wegen seiner hohen kumulativen Cyclophosphamid-Dosis eine der höchsten Amenorrhoeeraten von bis zu 80% (1). Unter AC gefolgt von Taxanen wurde eine Amenorrhoeerate von 64% beobachtet, verglichen mit 55% für AC alleine (2). Alter >40J. erhöht das Risiko für eine vorzeitige Menopause um den Faktor 4. Etwa 80% der Frauen >40J. bleiben nach adjuvanter Chemotherapie bei Mammakarzinom dauerhaft postmenopausal, bei den 36- bis 40-Jährigen tritt in über 90% eine Amenorrhoe

unter Therapie auf, wobei nur ca. 50% dauerhaft postmenopausal bleiben. Bei den unter 35-Jährigen sind die Amenorrhoe-Raten bei ca. 30% deutlich niedriger und nur etwa 5% erleiden ein dauerhaftes Ovarialversagen (3). Diese Angaben lassen aber keine Rückschlüsse auf die Fertilität dieser Frauen zu.

Eine zusätzliche adjuvante endokrine Therapie, wie sie heute bei prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom für 5 oder gar 10 Jahre empfohlen ist, verzögert die Familiengründung zusätzlich und verschiebt sie in eine biologisch gesehen weniger fertile Lebensphase. So kann es sein, dass die Ovarien einer 30-jährigen Frau unter adjuvanter Chemotherapie eine Voralterung um ca. 10 Jahre erfahren. Folgt dann eine zusätzliche endokrine Therapie über 5 Jahre, ist die ovarielle Reserve nach Therapieabschluss vergleichbar mit der einer 45-jährigen Frau, also nahezu erschöpft.

Daten zu Chemotherapie bei Hodgkin-Lymphomen

Die Hodgkin-Lymphome gehören dank der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe zu den in Bezug auf die Langzeittoxizität der Chemotherapie sehr gut untersuchten Tumorentitäten.

Die Auswirkungen von intensiven alkylantienhaltigen Therapien im Vergleich zu nicht-alkylantienhaltigen lässt sich anhand dieser Daten belegen.

In der Behandlung der fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphome wird häufig das mit einer hohen Heilungschance assoziierte BEACOPP-Regime eingesetzt. Bedingt durch die hohen Dosen von Alkylantien und Anthrazyklinen ist eine Amenorrhoe-Rate von 70% bei über 30-jährigen Patientinnen zu erwarten. Während die Rate bei gleicher Therapie bei unter 30-jährigen Frauen auf 40% absinkt (5) (Tab. 2).

Vier Jahre nach Behandlung mit 8x BEACOPP eskaliert (HD 15) im Vergleich zu einer Therapie mit 2x ABVD plus 2x BEACOPP basis (HD 14) persistierte bei einem sehr geringen Anteil der unter 25-jährigen Patientinnen nach HD 14 eine Amenorrhoe, während sich in HD 15 bei 25% der Patientinnen im gleichen Zeitraum keine reguläre Menstruation einstellte (Abb. 1). Die Zeit bis zum Wiedereintreten eines Menstruationszyklus dauert bei intensiv vorbehandelten Patientinnen deutlich länger. Im Gegensatz dazu haben 90% der Patientinnen mit frühen Hodgkin-Lymphomen ein Jahr nach Therapieende in beiden Alterskategorien der über und unter 30-jährigen Frauen regelmässige Menstruationen. 82% der Frauen unter 30 Jahren berichteten über normale Menstruationszyklen nach 8x BEACOPP eskalierter Behandlung. Die Fertilität in dieser Gruppe ist dennoch deutlich reduziert. Lediglich 15% der Frauen hatten ein Kind zur Welt gebracht von 52% mit erklärtem Kinderwunsch (7).

Fertilitätserhaltende Massnahmen vor geplanter Chemotherapie

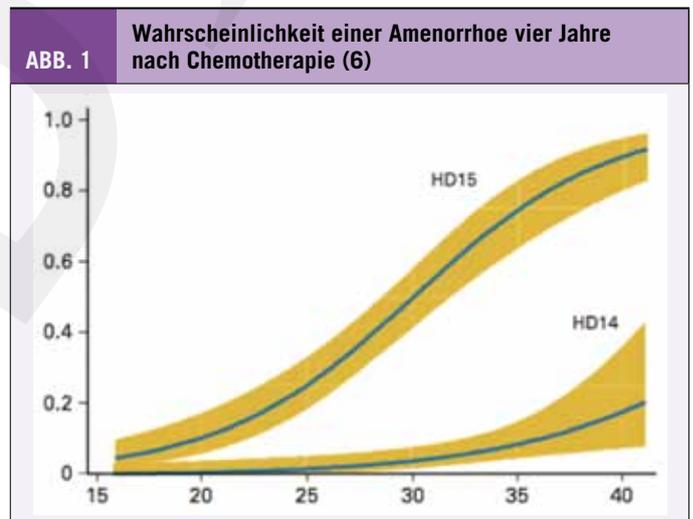
Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs sollte die Patientin über die möglichen gonadotoxischen Nebenwirkungen der Chemotherapie informiert werden und fertilitätserhaltende Massnahmen müssten angesprochen werden. Nebst der Tumordiagnose ist dies häufig eine weitere sehr belastende und aufwühlende Erkenntnis für die Patientin. Es empfiehlt sich, die Information und den finalen Entscheid schriftlich festzuhalten.

Für die Fertilitätsberatung von Krebspatientinnen ist eine gute Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Reproduktionsmedizinern essentiell. Insbesondere sollten die Spezialisten gemein-

Chemotherapieassoziierte Amenorrhoe bei Mammakarzinom (4)		
Alter (Jahre)	Chemotherapie	Amenorrhoe-Rate(%)
>40	6xCMF, 6xFEC	>80 (Hohes Risiko)
<40	High-dose EC	
30–39	6xCMF, 6xFEC	20–80 (Moderates Risiko)
>40	4xAC	
<30	6xCMF, 6xFEC	<20 (Niedriges Risiko)
<40	4xAC	

Chemotherapieassoziierte Amenorrhoe bei Hodgkin-Lymphom (4)		
Alter (Jahre)	Chemotherapie	Amenorrhoe-Rate (%)
≥30	2xABVD (HD 7, arm B)	0
<30		5.6
≥30	2xCOPP/ABVD (HB 8)	12.2
<30		3.5
≥30	4xCOPP/ABVD (HB 9 A)	53.3
<30		23.5
≥30	8xBEACOPP (HD9, arm B)	42.1
<30		11.8
≥30	8xBEACOPP escalated (HD 9, arm C)	70.4
<30		40.4

Hodgkin's lymphoma-Chemotherapy-associated amenorrhoea rate (A = adriamycin; B = bleomycin; C = cyclophosphamide; E = etoposide; O = oncovin; P = procarbazine and prednisone V = vinblastine)



sam abwägen, welche Methode aufgrund der Tumorsituation und der Dringlichkeit der Therapie in Betracht gezogen werden kann. Die Massnahmen zum Fertilitätserhalt sollten die Wirksamkeit der onkologischen Therapie nicht beeinträchtigen und es muss gut abgewogen werden, wieviel Zeit dafür in Anspruch genommen werden darf.

Durch eine zytotoxische Therapie wird die Ovarialreserve geschädigt und reduziert, was zu Infertilität oder vorzeitiger Menopause führen kann. Aus diesem Grunde sollte aus fertilitätsmedizinischer Sicht nach einer zytotoxischen Therapie eine Schwangerschaft nicht

Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie



für Onkologen, Hämatologen und Radio-Onkologen sowie alle interessierten Internisten & Hausärzte:

- ▶ Endlich eine Fachzeitschrift, wo sich Onkologen wie auch interessierte Praktiker informieren können. Der medinfo Verlag trifft unsere Fortbildungs-Bedürfnisse perfekt.
- ▶ Ein guter Mix für den Arzt, der sich schnell und kompetent informieren möchte.
- ▶ Vom Spezialisten professionell ausgesuchte Fortbildung kurz und prägnant auf den Punkt gebracht. (Die Herausgeber)

info@onkologie

Ich möchte keine Zeitschrift «info@onkologie» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (6 Ausgaben/Jahr) für Fr. 80.–

Weitere Fachzeitschriften vom Aerverlag medinfo:

Bitte senden Sie mir auch ein Exemplar von:



der informierte arzt



info@herz+gefäss



info@gynäkologie



la gazette médicale/
info@gériatrie

Name, Vorname: _____

Fachgebiet: _____

Strasse: _____

PLZ, Ort: _____

Datum: _____

Bitte faxen: 044 915 70 89 oder senden an:

Aerverlag **medinfo** AG
Seestr. 141 · 8703 Erlenbach
www.medinfo-verlag.ch
info@medinfo-verlag.ch

zu lange hinausgeschoben werden. Insbesondere bei sehr jungen Frauen ist dieses Risiko von erheblicher Bedeutung, da in der Regel bis zur Realisierung des Kinderwunsches viele Jahre vergehen. Andererseits ist aber auch ein angemessener Abstand zur letzten Chemotherapie, im Minimum ein Jahr, bis zur Familienplanung einzuhalten.

Bei der Wahl der fertilitätserhaltenden Methode sind neben dem Alter auch die Gonadentoxizität des Therapieregimes und individuelle Wünsche und Lebensumstände der Patientin zu berücksichtigen. Die Beratung soll mögliche Strategien für den Fertilitätserhalt aufzeigen mit Angaben zu Technik, deren Etablierung, Komplikationsraten, Chancen einer erfolgreichen Fertilisation und den Kosten.

Fertilitätserhaltende oder protektive Massnahmen* in der Schweiz (10):

- ▶ Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von fertilisierten oder nicht fertilisierten Eizellen (etablierte fertilitätserhaltende Methoden)
- ▶ Kryokonservierung von Ovarialgewebe (ohne vorherige Stimulation)
- ▶ Ovarielle Transposition (Oophoropexie), Option bei Beckenbestrahlung
- ▶ GnRH Agonisten (während Chemotherapie zur Ovarprotektion)

* In der Schweiz werden weder die Kosten für die fertilitätserhaltenden Massnahmen noch die Lagerung von der Krankenkasse übernommen.

Fertilitätserhaltende Massnahmen bei Mammakarzinom

Bei der Behandlung des Mammakarzinoms liegen zwischen Diagnosestellung und Beginn der Chemotherapie meist mehr als zwei Wochen und es bleibt genügend Zeit für die Besprechung und Durchführung von fertilitätserhaltenden Massnahmen.

Der Einfluss hormoneller Stimulationsbehandlungen auf das Rezidivrisiko bei Mammakarzinom ist erst ungenügend untersucht und Langzeitresultate dazu fehlen. Diese Tatsache muss mit der Patientin im Beratungsgespräch thematisiert werden und sollte in die Nutzen-Risiko-Abwägung miteinbezogen werden.

Beim neoadjuvanten Therapiekonzept sollte wegen der unklaren Auswirkung der ovariellen Stimulation auf den in situ belassenen Tumor ganz von einem solchen Vorgehen abgeraten werden.

Für die ovarielle Stimulationsbehandlung bei Mammakarzinompatientinnen kommen andere Stimulationsprotokolle zum Zuge, GnRHa in Kombination mit Aromatasehemmer (7), damit steigen unter Stimulation die Östrogenspiegel deutlich weniger an und in Untersuchungen konnte bisher keine erhöhte Mammakarzinomrezidivrate festgestellt werden (8).

Fertilitätserhaltende Massnahmen bei Hodgkin-Lymphomen

Im Gegensatz zu Mammakarzinompatientinnen ist beim Hodgkin-Lymphom, besonders bei Vorliegen einer mediastinalen Raumforderung mit gelegentlich oberer Einflusstauung, häufig eine rasche Therapieeinleitung nötig. Die Zeit für eine 2-wöchige hormonelle Stimulationsphase ist, bedingt durch die klinischen Umstände, oft nicht gegeben. Entsprechend ist die sofortige Gewinnung und Kryokonservierung von Ovarialgewebe oft die einzig mögliche Massnahme.

Das AMH ist im Vergleich zu einer gesunden Frauenpopulation bei Hodgkinpatientinnen bereits vor Therapie häufig deutlich reduziert (9). Die gleiche Studie untersuchte auch die Ergebnisse der Oozytenstimulation im Vergleich zu Mammakarzinompatientinnen. Obwohl diese im Durchschnitt 10 Jahre älter waren, konnten

bei vorliegendem Hodgkin-Lymphom weniger Oozyten stimuliert werden. Die Ursache dieser verminderten Ovarialreserve bei Hodgkin-Lymphomen ist unklar. Eine mögliche Hypothese basiert auf dem erhöhten Zytokinspiegel. Die Ausgangslage scheint für diese Frauen, trotz des jungen Erwachsenenalters ungünstig.

Vor Therapiebeginn mit BEACOPP wird derzeit von Ferti-protakt (4) eine der invasiven fertilitätsprotektiven Massnahmen empfohlen. Bei einer Therapie mit ABVD beschränkt sich die Empfehlung auf den Einsatz von GnRH Analoga.

Schwangerschaft nach Krebs

Von einem Mammakarzinom betroffene Frauen haben im Vergleich zu anderen Krebsüberlebenden deutlich weniger oft Kinder (70% vs 40% weniger im Vergleich zur Gesamtbevölkerung) (11). Weniger als 10% aller überlebenden Mammakarzinompatientinnen tragen nach der Erkrankung eine Schwangerschaft aus (12). Vergleichbare Ergebnisse gelten für Überlebende nach Hodgkin-Lymphom, die im statistischen Vergleich zu einer Normalpopulation weniger Kinder haben. Dieser Unterschied gilt für diejenigen Patienten, die vor der Erkrankung bereits Kinder hatten und ist ausgeprägter für Frauen als für Männer (13).

Neben der Gonadentoxizität des Therapieregimes spielen psychologische Faktoren eine bedeutende Rolle. Bei Überlebenden nach Mammakarzinom ist es vor allem die Befürchtung, dass die in der Schwangerschaft erhöhten Hormonspiegel die Krankheitsprognose ungünstig beeinflussen könnten. Die Angst vor einem Krankheitsrückfall und andere psychologische Faktoren führen dazu, dass bei 50% der Frauen und 30% der Männer nach erfolgreicher Krebstherapie keine weitere Familienplanung stattfindet (14).

Dr. med. Felicitas Hitz

Leitende Ärztin, Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen

Dr. med. Salome Riniker

Oberärztin, Brustzentrum
Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Das Auftreten von ovarieller Dysfunktion nach Chemotherapie und die Beeinträchtigung der Fertilität ist abhängig von der Art der Chemotherapie, deren Dosierung und dem Alter der Patientin
- ◆ Das Thematisieren einer möglichen ovariellen Funktionsstörung nach Chemotherapie sowie das Besprechen von fertilitätserhaltenden Massnahmen gehören zum Standard einer onkologischen Versorgung

Message à retenir

- ◆ La présence d'un dysfonctionnement ovarien après chimiothérapie et la diminution de la fertilité dépendent du type de chimiothérapie, du dosage, et de l'âge de la patiente
- ◆ La thématization d'un éventuel dysfonctionnement de l'ovaire après la chimiothérapie et la discussion sur les mesures de préservation de la fécondité sont la norme dans une prise en charge oncologique

Literatur:

1. Bines et al. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-29
2. Tham et al. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 2007;30:126-32
3. Okanami et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant antracycline and taxane. *Breast Cancer* 2011;18:182-8
4. Von Wolff M et al. 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; 284:427–435
5. Behringer K 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 of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group *J Clin Oncol* 2005; 23:7555-7564
6. Behringer K et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin Lymphoma treatment within the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD 13 to HD 15 trials. *J Clin Oncol* 2012; 31:231-239
7. Oktay K et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3885-90
8. Azim AA et al. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2630-5
9. Lawrenz B et al. Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma - evaluation by using antimüllerian hormone and retrieved oocytes. *Fertility and Sterility* 2012; 141 – 144
10. FertiSave Suisse. Schweizerische Empfehlungen zur Fertilitätserhaltung für Patientinnen und Patienten im fertilen Alter vor zytotoxischen Therapien. *Schweiz Med Forum* 2012;12(37):708–709
11. Stensheim H et al. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011; 129:1225-1236
12. Del Mastro L et al. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2006;32:417-422
13. Marleen A.E. van der Kaaij et al. Parenthood in Survivors of Hodgkin Lymphoma: An EORTC-GELA General Population Case-Control Study. *J Clin Oncol* 2012; 30:3854-3863
14. Cvancarova M et al. Reproduction Rates After Cancer Treatment: Experience From the Norwegian Radium Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 27:334-343