

Fertilitätserhaltung bei jungen Brustkrebspatientinnen

Heutige Aufgaben und Strategien

Immer mehr junge Patientinnen können erfreulicherweise von Brustkrebs geheilt werden. Gleichzeitig werden die behandelnden Ärzte in zunehmender Häufigkeit auch mit den Langzeitfolgen der Chemotherapie und Bestrahlung auf die Fertilität junger Frauen konfrontiert. Ziel dieser Arbeit ist eine Zusammenfassung der verschiedenen Optionen der Fertilitätserhaltung bei jungen Brustkrebspatientinnen.

ALESSANDRO SANTI, MICHAEL VON WOLFF

Brustkrebs ist in der Schweiz bis heute mit etwa 5200 neuen Fällen pro Jahr die häufigste Krebsursache bei Frauen. Von diesen haben über 250 Patientinnen jährlich noch nicht das 40. Lebensjahr erreicht (1). Durch die steigende Überlebensrate junger Patientinnen mit Krebs und die folglich entstehenden Langzeitfolgen rücken auch die Möglichkeiten des Fertilitätserhalts zunehmend in das Bewusstsein von Patientinnen und Ärzten. Viele dieser jungen Frauen wünschen sich später Kinder oder haben bereits zum Diagnosezeitpunkt einen Kinderwunsch. Verschiedene Publikationen (2, 3) haben gezeigt, dass die jungen Patientinnen grosse Ängste bezüglich ihrer Fruchtbarkeit nach Chemotherapie haben. Deshalb sollten bei der Beurteilung der Behandlung junger Patientinnen nicht nur die fortschrittlichen onkologischen Therapien ihren Platz haben, sondern auch die Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung berücksichtigt werden. Nach Abschluss der onkologischen Therapie ist die Erfüllung eines Kinderwunsches ein wesentliches Kriterium der Lebensqualität.

Die unerwünschten Konsequenzen der onkologischen Behandlungen

Bereits bis zur Menarche hat sich der grösste Teil der primären Oozyten wieder zurückgebildet, sodass zu diesem Zeitpunkt zirka 400 000 Oozyten verblieben sind. Normalerweise kommen im Verlauf der reproduktiven Phase 300 bis 400 Oozyten zur Ovulation, in der Menopause finden sich noch weniger als 1000 intakte Oozyten im Ovar.

Durch Chemotherapeutika werden die perioozytären Granulosazellen und damit die Follikelbildung stark geschädigt. Es werden vor allem jene Follikel apoptotisch, die gerade in die Wachstumsphase eintreten respektive die sich in der frühen gonadotropinen Stimulation befinden. Die Chemotherapie-induzierte Amenorrhö ist deshalb auf eine primäre Störung der Ovarialfunktion zurückzuführen und

nicht auf eine Dysfunktion der hypothalamisch-hypophysären Gonadotropinsekretion. Dabei sind die Amenorrhöeraten nicht nur von der Art und Dosis der verwendeten Chemotherapeutika, sondern auch vom Lebensalter der Patientin abhängig. Die onkologischen Medikamente und die entsprechende Toxizitätswirkung auf die Ovarien sind in der *Tabelle 1* zusammengefasst.

Auch bezüglich der Konsequenzen der Radiotherapie spielt das Alter der Patientin eine entscheidende Rolle. Die Arbeiten in diesem Bereich (4) haben gezeigt, dass bereits eine Dosis von 2 Gy zirka 50% der Oozyten zerstören kann. Bei dieser Einschätzung sind die Faktoren Lebensalter und Medikamentendosis entscheidend in der Beurteilung der Ovarschädigung.

Die Beurteilung der Fertilität der Patientinnen erfolgt heute weniger durch Beobachtung des Zyklusgeschehens (welches meistens nur mässig hilfreich ist), sondern vielmehr durch eine Hormonbestimmung. In den letzten Jahren hat sich dabei die Konzentrationsmessung des Anti-Müller-Hormons (AMH) durchgesetzt, da die AMH-Bestimmung zyklusunabhängig möglich ist und die AMH-Spiegel als zuverlässige Verlaufsparemeter verwendet werden können (5).

Die Strategien der Fertilitätserhaltung

Durch das zunehmende Wissen der Gynäkologen, Onkologen, aber auch der Patientinnen selbst über Fertilitätsverlust infolge einer onkologischen Behandlung besteht grosser Bedarf an kompetenter Beratung über die Möglichkeiten des Fertilitätserhalts. Sehr wichtig sind die zügige und zeitparallele Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum und die korrekte ausführliche Beratung der Patientin.

Der Hormonrezeptorstatus des Tumors und die Planung der onkologischen Therapie bezüglich adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie sind speziell

Tabelle 1:

Risiko der Amenorrhö nach einer Chemotherapie (in %)

Behandlung	Alter < 30 Jahre	30-40 Jahre	> 40 Jahre
4 x AC	< 5	15	60
6 x CMF	20	35	75-95
6 x CEF / 6 x FAC	25-50		85
6 x DAC	65		

AC = Doxorubicin, Cyclophosphamid
 CMF = Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil
 CEF = Cyclophosphamid, Epirubicin, Fluorouracil
 FAC = Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
 DAC = Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid
 Modifiziert nach (2).

Tabelle 2:

Fertilitätsprotektive Therapie beim Mammakarzinom

	HR*-positives Mammakarzinom		HR*-negatives Mammakarzinom	
	Neoadjuvante Situation	Adjuvante Situation	Neoadjuvante Situation	Adjuvante Situation
GnRH-Gabe	Nicht möglich	Nicht möglich	Möglich	Möglich
Hormonelle Stimulation zur Oozytengewinnung (IVF/ICSI, Oozyten-Kryokonservatio(n))	Nicht möglich	Möglich (zusätzliche Gabe eines Aromatasehemmers empfohlen)	Möglich (evtl. zusätzliche Gabe eines Aromatasehemmers diskutieren)	Möglich
Kryokonservatio(n) Ovargewebe	Möglich	Möglich	Möglich	Möglich

HR*: Hormonrezeptor

beim Mammakarzinom ausschlaggebende Faktoren für die Auswahl der fertilitätsprotektiven Massnahmen. Die Tabelle 2 fasst die wichtigsten Empfehlungen zusammen.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga)

Leider ist es bis heute nicht gelungen, bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen eine «unkomplizierte» medikamentöse Behandlung in eine realistische, effiziente Option umzusetzen. Die Verwendung der GnRH-Analoga (z.B. Goserelin oder Triptorelin) bei dieser Klientel wird seit Jahren kontrovers diskutiert.

Durch die Gabe eines GnRH-Analogums vor Beginn der Chemotherapie erhofft man sich, die Ovarien in einen «Ruhezustand» zu versetzen, um einen Schutz der Follikel zu erreichen. Etwa eine Woche nach der Applikation wird eine Downregulation des GnRH-Rezeptors erreicht, der ein Hypogonadismus folgt. Damit sollten die Ovarien besser vor der Toxizität der Chemotherapie geschützt sein. Im letzten Jahr hat eine prospektive, ran-

domisierte Studie (6) die protektive Wirkung der GnRH-Analoga bestätigt. Ebenfalls 2009 hat aber eine deutsche Studiengruppe die schützende Wirkung nicht bestätigen können, sodass zurzeit – aufgrund der begrenzten Aussagekraft dieser Studien – ein abschliessendes Urteil zur Schutzwirkung der GnRH-Analoga nicht möglich ist. Theoretisch besteht auch das Risiko einer Minderung des onkologischen Therapieeffektes durch GnRH-Analoga bei hormonrezeptorpositiven malignen Erkrankungen. Eindeutige Beweise für oder gegen diese Hypothese existieren derzeit noch nicht.

Die hormonelle Stimulation zur Gewinnung von Oozyten

Die hormonelle Stimulation der Ovarien mit dem Ziel der Oozytengewinnung ist zurzeit die effektivste und am besten etablierte Methode zum Fertilitätserhalt. Wegen potenzieller Risiken, die eine hormonelle Therapie bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom (aufgrund des Anstieges der Östradiolwerte unter Stimulation) verursachen

könnte, soll dieses Verfahren immer mit Vorsicht betrachtet werden. Diese Therapie ermöglicht zwei Varianten:

- die Kryokonservatio(n) von unbefruchteten Oozyten (v.a. bei Frauen, die bei der Diagnosestellung noch keine stabile Partnerbeziehung haben) und
- das Einfrieren von befruchteten Eizellen nach der Durchführung einer In-vitro-Fertilisation (meist mittels direkter intrazytoplasmatischer Spermieninjektion [IVF/ICSI]).

Voraussetzungen für die zweitgenannte Option in der Schweiz sind eine stabile Partnerschaft (im Gegensatz zur Kryokonservatio(n) der unbefruchtete Oozyten) sowie eine Zeitspanne von mindestens 12 Tagen bis zum Beginn der potenziellen gonadotoxischen Therapie. Der Einsatz dieser Methode ist (v.a. bei Brustkrebspatientinnen) aufgrund der unzureichenden Datenlage hinsichtlich des kurzzeitig erhöhten hormonellen Einflusses auf den Tumor noch limitiert. Dagegen hat die Studie von Oktay mit neuen Daten (8, 9) gezeigt, dass die Verwendung von Stimulationsprotokollen für die ovarielle Stimulation mit follikelstimulierendem Hormon (FSH), kombiniert mit Aromatasehemmern (z.B. Letrozol), deutlich niedrige Östradiolkonzentrationen während der Behandlung ermöglichen kann. Dieser Effekt könnte erreicht werden, ohne die Zahl reifer Oozyten und die Fertilisationsrate zu begrenzen.

Die Kryokonservatio(n) von Ovargewebe

Die Gewinnung von Ovargewebe (die meistens durch eine Laparoskopie vor der gonadotoxischen Behandlung durchgeführt werden kann) bleibt als mögliche Option für die Patientinnen, die keine Stimulation wünschen. Soll eine Konservierung von Ovargewebe erfolgen, wird entweder laparoskopisch das ganze Ovar entnommen, oder es werden 50% des Kortexes eines Ovars reseziert (Abbildung 1), präpariert und unter Verwendung von Kryoprotektiva konserviert (10). Tritt nach Abschluss der onkologischen Therapie kein Spontanzyklus auf, kann man durch die Replantation des kryokonservierten Ovargewebes (meistens orthotop in die Adnexloge, um möglichst physiologische Verhältnisse wiederherzustellen, siehe Abbildung 2),



Abbildung 1: Laparoskopische Teilovarektomie zur Kryokonservierung von Ovargewebe



Abbildung 2: Laparoskopische Re-Transplantation des kryokonservierten Ovargewebes mit dem Ziel, die endokrine Ovarialfunktion wiederherzustellen.

die eigene endokrine Ovarialfunktion wiederherstellen und eventuell sogar die (spontane) Fertilität erhalten. Das Verfahren ist jedoch noch experimentell und nicht für jede onkologische Situation in gleicher Weise geeignet. Zudem sind die potenziellen Risiken nicht zu übersehen, die durch eine Retransplantation von Tumorgewebe entstehen können (Kontamination mit malignen Zellen bzw. erneute Östrogenproduktion bei hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom).

Kombination fertilitätserhaltender Massnahmen

Die Chance, mit den beschriebenen Techniken eine Schwangerschaft herbeizuführen, ist trotz aller Fortschritte heute noch begrenzt. Deshalb ist es wichtig, der betreuten Patientin die bestmögliche Technik anzubieten, wobei in den meisten Fällen nicht nur ein Verfahren geeignet oder zu empfehlen ist, sondern die kombinierte Applikation der verschiedenen Strategien mit den individuell besten Erfolgchancen sich als sinnvoll erweist. Die Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der möglichen Therapien.

Ausblick

Derzeit werden zahlreiche Techniken entwickelt, die zum einen die Effizienz der fertilitätsprotektiven Massnahmen erhöhen und zum anderen das Risiko einer Übertragung von ovariellen Metastasen und Tumorzellen verhindern sollen. Die Entnahme und Reifung einzelner Zellen aus exstirpiertem Ovargewebe vor der Kryokonservierung des Gewebes soll die Effektivität der Fertilitätserhaltung steigern (11). Durch eine In-vitro-Maturation (IVM) mit dem Ziel, eine Reifung der Oozyten im Labor zu ermöglichen, können das Risiko einer Übertragung von Tumorzellen verringert und gleichzeitig die Folgen einer hormonellen Stimulation vermieden werden (12). Diese Verfahren sind jedoch zur Zeit noch hoch experimentell.

Durch die Entwicklung neuer Fertilitäts-techniken stehen für junge Brustkrebspatientinnen verschiedene Strategien zur Verfügung. Für den Erfolg der fertilitäts-

erhaltenden Therapie ist die korrekte Beratung vor der gonadotoxischen Therapie entscheidend. Die Beratung von kompetenter Stelle sollte frühestmöglich nach der Krebsdiagnose und angepasst an die Lebenssituation der Frau erfolgen.



Dr. med. Alessandro Santi
(Korrespondenzadresse)
Oberarzt Kinderwunschzentrum
Universitätsklinik
für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: alessandro.santi@insel.ch

und



Prof. Dr. med. Michael von Wolff
Abteilungsleiter Gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik
für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern

Quellen:

1. Bundesamt für Statistik 2010 (www.bfs.admin.ch).
2. Partridge AH, Ruddy KJ.: Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast* 2007; 16(2): 175-81.
3. Peate M, Meiser B, et al.: The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(2): 215-23.
4. Wallace WH, Thomson AB, et al.: Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(3): 738-744.
5. Su HJ, Sammel MD, et al.: Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. *Cancer* 2010; 116(3): 592-9.
6. Badawy K, Elnashar A, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91(3): 694-7.
7. Gerber B, Stehle H., et al.: A prospective randomized multicenter study to prevent chemotherapy-induced ovarian failure with the GnRH-agonist goserelin in young hormone-insensitive breast cancer patients receiving anthracycline containing (neo-) adjuvant chemotherapy. *ASCO Annual Meeting* 2009.
8. Oktay K, Hourvitz A, et al.: Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3885-3890.
9. Oktay K, Türkçüoğlu I, et al.: GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aro-

Tabelle 3:

Die wichtigste Optionen der Fertilitätserhaltung

Behandlung	Vorteile/Chancen	Nachteile/Risiken
GnRH-Analoga	Schnelle Applikation, durchführbar in jedem Zentrum	Wirksamkeit unklar, potenziell gefährlich beim HR-positiven Mammakarzinom
Ovarielle Stimulation und IVF/ICSI-Therapie	Gute Chancen einer Schwangerschaft, Protokoll standardisiert	Zeitbedarf (zirka 14 Tage), Kosten (nicht krankenkassenpflichtig!), Risiken der ovariellen Stimulation (schnellere Tumorstadiumsprogredienz?)
Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von unbefruchteten Oozyten	Auch ohne Partner möglich	Risiken ähnlich wie bei der IVF/ICSI-Behandlung mit tieferen Schwangerschaftsraten
Kryokonservierung von Ovargewebe	Schnell durchführbar, initial keine Stimulation notwendig	Operativer Eingriff zur Entnahme und späteren Re-Transplantation notwendig; Risiken der malignen Kontamination

matase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online* 2010; 20(6): 783–88.

10. von Wolff M., Donnez J et al. Cryopreservation and auto-transplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy – a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1547–53.

11. Huang JY, Tulandi T, et al.: Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril* 2008; 89: 567–72.

12. Oktay K, Buyuk E, et al.: In vitro maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. *Reprod Biomed Online* 2010; 20(5): 634–38.

merkmale

- **In der Schweiz erkranken** jährlich 250 unter 40-jährige Frauen an Brustkrebs.
- **Eine Beratung** über Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung soll immer angeboten werden.
- **Die Risiken** von Amenorrhö und Oozytenstörung sind abhängig vom Chemotherapie-schema.
- **Durch eine AMH-Bestimmung** kann die Ovarialreserve vor der adjuvanten Behandlung geschätzt werden.
- **Der Hormonrezeptorstatus** des Tumors und die adjuvante oder neoadjuvante Therapieplanung sind entscheidend für die Wahl der Strategie zur Fertilitätserhaltung.
- **Die Verwendung von GnRH-Analoga**, die Kryokonservation von befruchteten/unbefruchteten Oozyten und/oder Ovargewebe sind die häufigsten Optionen.
- **Beratung und Behandlung** sind individualisiert und der Lebenssituation der Frau anzupassen.