

FORTBILDUNG

Fortschritte in Onkologie und Reproduktionsmedizin

Fertilitätserhalt bei Tumorpatientinnen

Dank der grossen Fortschritte in der Onkologie sind beständig zunehmende Überlebens- und Heilungsraten bei den Betroffenen (Erwachsene und Kinder) zu verzeichnen. Deshalb rücken die Zukunftsperspektiven der Krebspatientinnen und -patienten immer mehr in den Vordergrund.

Grâce aux grands progrès en oncologie, une constante augmentation de la survie et des taux de guérison des personnes concernées (adultes et enfants) est observée. C'est pourquoi les perspectives d'avenir des patientes et patients avec cancer sont de plus en plus importantes.

Die Techniken der Reproduktionsmedizin haben parallel zu den Entwicklungen in der Onkologie enorme Fortschritte gemacht und eine Fertilitätserhaltung ist seit bald 10 Jahren auch für an Krebs erkrankte Frauen im fertilen Alter eine Option. Aus all diesen Gründen ist es von grosser Wichtigkeit, die Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung bei onkologischen Patientinnen und Patienten im fertilen Alter anzusprechen. Die Wahl der Technik bei der Frau ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie zum Beispiel der Toxizität der Chemotherapie, der verfügbaren Zeit vor der zytotoxischen Therapie, dem Alter der Patientin, dem Vorhandensein eines Partners oder nicht und dem Wunsch der Patientin.

Von grosser Wichtigkeit ist auch der psychologische Kontext. Im Vergleich zur Ejakulatgewinnung beim Mann sind die Optionen der Fertilitätserhaltung um einiges invasiver bei der Frau. Zum Schock der Diagnose mit den vorbestehenden physisch und psychisch anstrengenden onkologischen Therapien addiert sich die Entscheidung einer Fertilitätserhaltung. Es handelt sich einerseits um relativ invasive und teure Therapien, welche meist nicht von der Krankenkasse übernommen werden, andererseits ist damit weder



PD Dr. med. Dorothea Wunder
Lausanne

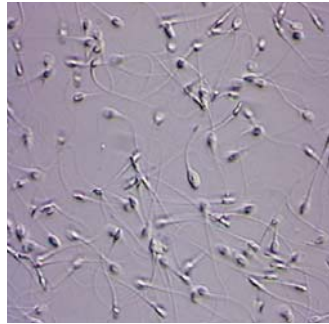
eine Schwangerschaft garantiert, noch ist es sicher, dass die Frau sie überhaupt in Anspruch nehmen wird. Hinzu kommt auch der zeitliche Stress, es muss oft innerhalb weniger Tage entschieden werden. Aus all diesen Gründen ist ein psychologisches Counseling von grosser Wichtigkeit und wird von den Betroffenen sehr geschätzt (1).

Da dieses Gebiet relativ neu ist und manche Optionen der Fertilitätserhaltung bei der Frau noch experimentell sind, ist eine Erfassung der gewählten Therapieoption sowie des „Outcomes“/ eventueller Komplikationen von grosser Wichtigkeit. Das oberste Ziel der Fertilitätserhaltung ist, dass die Patientinnen und Patienten im fertilen Alter (nach dem Motto „Primum non nocere“) die heutigen Optionen der Fertilitätserhaltung nutzen können, ohne jedoch die lebensrettende onkologische Therapie zu gefährden oder die Chancen auf eine Spontanschwangerschaft zu erniedrigen (zum Beispiel durch eine unnötige Entfernung von Ovarialgewebe).

Für die Entscheidungsfindung des individuellen Falles ist eine schnelle und multidisziplinäre Vernetzung deshalb von grosser Wichtigkeit. Es gibt deshalb lokale multidisziplinäre Strukturen in allen Sprachregionen der Schweiz (Deutschschweiz, Romandie, Tessin) (2). Ein Gesamt-Schweizerisches Netzwerk (FertiSave) ist seit Anfang des Jahres 2010 aktiv (3). Es besteht aus Reproduktionsmedizinern aus allen Teilen der Schweiz, sowie Reproduktions-



Eizelle



Spermien



Befruchtete Eizelle im
Pronukleidstadium



Embryo

Fotos: Wunder

biologen und gynäkologischen, medizinischen und pädiatrischen Onkologen. Aufgaben von FertiSave sind die Qualitätskontrolle durch ein gesamtschweizerisches Register, die Förderung der Multidisziplinarität, eine Verbesserung der Information („awareness“) von ÄrztInnen und Patientinnen, die Verbesserung der logistischen und administrativen Koordination von fertilitätserhaltenden Massnahmen sowie der wissenschaftliche Austausch.

Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung bei Mann und Frau: Spermienkryokonservierung

Diese ist bestens bekannt, wenig invasiv und wird seit mehreren Jahrzehnten durchgeführt. Nach der Genesung kann, sofern es zu keiner Spontankonzeption kommt, je nach Anzahl und Beweglichkeit der Spermien eine intra-uterine Insemination oder eine in-vitro Fertilisation (IVF) respektive intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) durchgeführt werden.

Kryokonservierung von Hodengewebe

In den seltenen Fällen, wo kein Spermium im Ejakulat gefunden werden kann, besteht die Möglichkeit einer Hodenbiopsie (TESE) mit anschliessender Kryokonservierung. Voraussetzung ist, dass ein Tag Zeit vor Beginn der Chemotherapie zur Verfügung steht. Nach der Genesung besteht die Möglichkeit einer TESE-ICSI.

Kryokonservierung von unbefruchteten und befruchteten Eizellen

Assistierte reproduktionsmedizinische Verfahren wie IVF-ICSI werden seit circa 30 Jahren in zunehmendem Masse durchgeführt und sind unterdessen weltweit ein etablierter Therapiestandard.

Voraussetzungen dazu sind eine erhaltene ovarielle Funktion/Ansprechbarkeit, ein postpubertales Alter, die vorgängige Entfernung eines hormonabhängigen Karzinoms, ein Allgemeinzustand, welcher eine Eizellpunktion erlaubt und mindestens 10–14 Tage Zeit vor der zytotoxischen Therapie.

Risiken sind sehr selten (Komplikationen bei der Eizellpunktion <1:1000, Überstimulation <1%, ungenügende Anzahl Eizellen <5%), die Chancen auf eine Schwangerschaft betragen nach einem Auftauzyklus im Durchschnitt circa 20–25%.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Entnahme von Ovarialgewebe erfolgt im Allgemeinen laparoskopisch; zur Kryokonservierung werden verschiedene Techniken angewendet.

Nach der Genesung bestehen theoretisch zwei verschiedene Möglichkeiten: Einerseits die Re-Transplantation des Ovarialgewebes (ortho- oder heterotop), eine immer noch experimentelle Methode, dank welcher bis zum heutigen Tag weltweit 18 Kinder gezeugt worden sind (4). Andererseits wird an der in-vitro Maturation von Primordialfollikeln intensiv geforscht (bis heute kam es jedoch noch zu keiner Geburt eines Kindes). Der grosse Vorteil der letzteren Methode wäre, dass keine Gefahr eines Rezidivs bestehen würde (insbesondere im Falle von disseminierten malignen Erkrankungen wie Leukämien).

Gonadotrophin Releasing Hormone Analoga

Bis heute ist es unklar, ob Gonadotrophin Releasing Hormone Analoga (GnRHa) durch die Unterdrückung der ovariellen Funktion während der zytotoxischen Therapie die Chancen auf eine Spontanschwangerschaft nach Abschluss der Therapie verbessern können (5–8). Die Resultate zweier aktueller Meta-Analysen zeigen einen Benefit (9, 10), zwei aktuelle prospektiv randomisierte Studien zeigen keinen protektiven Effekt (11, 12), die Datenlage bleibt unklar. Ein grosser Vorteil ist jedoch, dass die Menstruation durch die GnRHa unterdrückt ist und es somit nicht zu Hypermenorrhöen und Menorrhagien kommen kann.

Transposition der Ovarien

Mithilfe dieser operativen Technik werden die Ovarien beidseits ausserhalb des Bestrahlungsfeldes kranial lateral fixiert.

Radikale vaginale Trachelektomie

Diese operative Technik kommt in gewissen Fällen des Zervixkarzinoms in Frage. Es handelt sich um eine Entfernung von Zervix, Parametrien und pelvinen Lymphknoten, unter Erhaltung des Korpus Uteri sowie der Ovarien beidseits.

Kombination von mehreren Techniken

Es können auch mehrere der genannten Techniken kombiniert werden, zum Beispiel eine Kryokonservierung von (un-)befruchteten Eizellen mit anschliessender GnRHa-Behandlung. Ob die Kombination mehrerer Techniken die Chancen auf eine Schwangerschaft erhöht, ist zurzeit ungeklärt.

PD Dr. med. Dorothea Wunder

Maternité, CHUV
Avenue Pierre-Decker 2, 1011 Lausanne
dorothea.wunder@chuv.ch

Literatur:

1. Besse D, Bellavia M, de Ziegler D, Wunder D. Swiss Med Wkly 2010 Jul 16;140:w13075. doi: 10.4414/smw.2010.13075.
2. www.fertiprotect.ch, www.grssgo.ch, www.centro-fertilita.eoc.ch
3. www.sgrm.org/wb/pages/de/fertisave-kommission.php

4. Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, Mueller A, Beckmann MW, van der Ven H, Montag M. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97:387-390.
5. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;19:159-162.
6. Ismail-Khan R, Minton S, Cox C. *J Clin Oncol* 2008;26:12(abstr 524).
7. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. *Fertil Steril* 2009;91(3):694-7.
8. Sværriðóttir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Oct;117(3):561-7.
9. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, et al. *Fertil Steril* 2011;95:906-914.
10. Kim SS, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Ting A, et al. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:740-752.
11. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, Xu P, Carter WB, Minton SE. *J Clin Oncol* 2012;30:533-538.
12. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, Ott HW, Hofer S, Pluetschow A, Diehl V, Engert A, Borchmann P; German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 2010;21:2052-2060.

Take-Home Message

- ◆ Dank der grossen Fortschritte in der Onkologie sind beständig zunehmende Überlebens- und Heilungsraten bei den Betroffenen (Erwachsene und Kinder) zu verzeichnen. Deshalb rücken die Zukunftsperspektiven der Krebspatientinnen und -patienten immer mehr in den Vordergrund.
- ◆ Die Techniken der Reproduktionsmedizin haben parallel zu den Entwicklungen in der Onkologie enorme Fortschritte gemacht und eine Fertilitäts-erhaltung ist seit bald 10 Jahren auch für an Krebs erkrankte Frauen im fertilen Alter möglich. Deshalb ist es von grosser Wichtigkeit, die Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung anzusprechen. Die Wahl der Technik bei der Frau ist abhängig von vielen verschiedenen Faktoren.
- ◆ Das oberste Ziel der Fertilitätserhaltung ist, dass die Patientinnen und Patienten im fertilen Alter (nach dem Motto „Primum non nocere“) die heutigen Optionen der Fertilitätserhaltung nutzen können, ohne jedoch die lebensrettende onkologische Therapie oder die Chancen auf eine Spontanschwangerschaft zu gefährden (zum Beispiel durch eine unnötige Entfernung von Ovarialgewebe).
- ◆ Für die Entscheidungsfindung des individuellen Falles ist eine schnelle und multidisziplinäre Vernetzung von grosser Wichtigkeit.
- ◆ Ein Gesamt-Schweizerisches Netzwerk (FertiSave) ist seit Anfang des Jahres 2010 tätig, es besteht eine Qualitätskontrolle durch ein gesamt-schweizerisches Register mit Erfassung der fertilitätserhaltenden Massnahmen schweizweit.

Messages à retenir

- ◆ Grâce aux grands progrès en oncologie, une constante augmentation de la survie et des taux de guérison des personnes concernées (adultes et enfants) est observée. C'est pourquoi les perspectives d'avenir des patientes et patients avec cancer sont de plus en plus importantes.
- ◆ Les techniques de la médecine de la reproduction ont fait des progrès énormes, parallèlement à l'évolution de l'oncologie, et une préservation de la fertilité est possible depuis près de 10 ans aussi pour les femmes souffrant d'un cancer et en âge de procréer. Il est donc d'une grande importance d'examiner les possibilités d'une préservation de la fertilité. Le choix de la technique chez les femmes dépend de nombreux facteurs différents.
- ◆ Le but ultime de la préservation de la fertilité est que le ps patiente et patients en âge de procréer peuvent, selon la devise « Primum non nocere », bénéficier des options actuels de la préservation de la fertilité, sans mettre en danger sa thérapie oncologique et sans diminuer la possibilité d'une grossesse spontanée (par exemple par une ablation de trop de tissu ovarien).
- ◆ Pour la décision du cas individuel, un réseau rapide et multidisciplinaire est de grande importance.
- ◆ Un réseau Suisse (FertiSave) est actif depuis le début de l'année 2010, il existe un contrôle de qualité avec un registre national (enregistrement des mesures de préservation de la fertilité).