



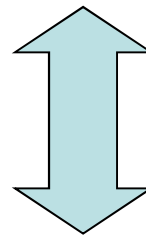
Fertilitätserhalt bei krebserkrankten Frauen

E. Hermanns

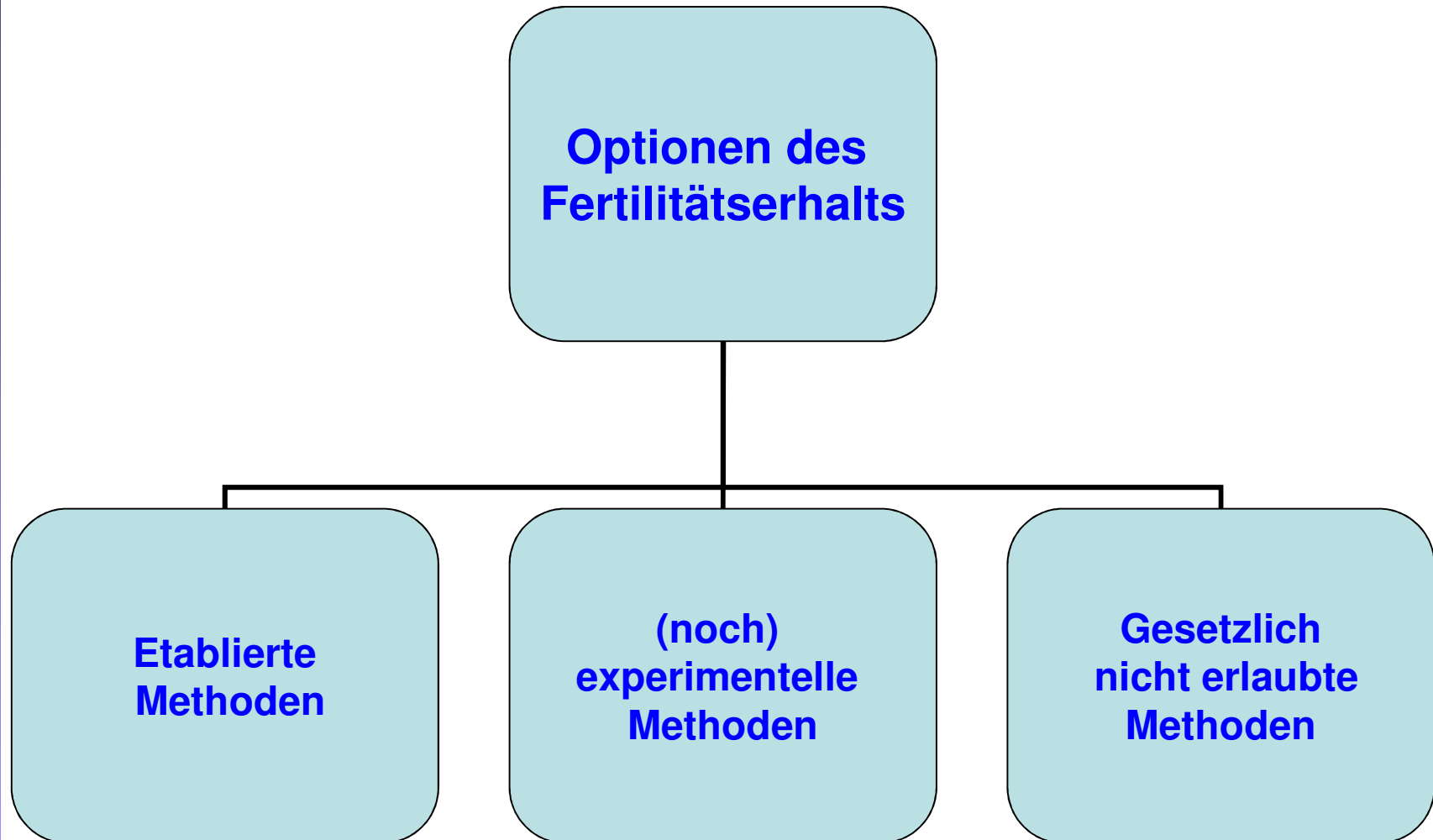
Hämatologie, Onkologie & Palliativmedizin

Augusta-Kranken-Anstalt Bochum

Stetige Überlebensraten von Krebspatientinnen



**Langzeitfolgen der Chemotherapie und Bestrahlung auf die
Fertilität von jungen Frauen**





Beratung möglichst zeitnah zur Diagnosestellung

Wichtige Parameter:

- **Alter der Patientin (entscheidender prognostischer Faktor)**
- **Art und Stadium der Grunderkrankung**
- **Geplante Behandlung (Art und Dosis der CTX oder Radiatio)**
- **Verbleibende Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Behandlung (Therapiedruck)**



Studie mit an Morbus Hodgkin erkrankten Patientinnen

Die Wahrscheinlichkeit in einem Zeitraum von 10 Jahren schwanger zu werden bzw. eine Schwangerschaft zu erzeugen wurde mit 59 bzw. 56% berechnet

Zehnjahreswahrscheinlichkeit schwanger zu werden

**In der Altersgruppe von 30-40 Jahren bei der Diagnosestellung:
18%**

**In der Altersgruppe von 20-30 Jahren bei der Diagnosestellung:
77%**



Radiatio und die weibliche Fertilität

- **Ovarialversagen dosisabhängig**
- **Dosis korreliert mit dem Alter = zur Verfügung stehendem Oozytenpool**
- **Cave Auswirkungen der Radiatio auf den Uterus und folgende Beeinflussung der embryonalen Implantation**
 - **Erhöhtes Risiko für fetale Wachstumsretardierung**
 - **Erhöhtes Risiko für Frühgeburten**



- **Kalkulationsmodell nach Wallace:**

Darstellung des Zeitpunktes eines drohenden Ovarialversagens in Abhängigkeit der applizierten Dosis und Lebensalter

Beispiel:

Dosis, die eine 30jährige Frau zu einem sofortigem Ovarialversagen führt, liegt bei 14,3 Gy



Chemotherapie und die weibliche Fertilität

- **Gonadotoxische Wirkung ist abhängig vom Alter, Dosis und Art der Chemotherapie**
- **Akut einsetzende Gonadenschädigung**
- **Langzeitauswirkung mit Ausbildung einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz (POF)**
- **Hohe gonadotoxische Wirkung:**
 - **Alkylanzien**
 - **Hochdosis Chemotherapie mit Stammzelltransplantation**
 - **Erhöhtes Risiko bei der Kombination verschiedener Chemotherapeutika**

Gonadotoxizität chemotherapeutischer Substanzen modifiziert nach Sonmezer et al.

Risiko

Hoch	Mittel	Niedrig
Cyclophosphamid	Cisplatin	Methotrexat
Chlorambucil	Adriamycin	5-Fluorouracil
Melphalan	Taxane (?)	Vincristin
Busulfan		Bleomycin
Procarbacin		Actinomycin D



Taxaneffekt nach einer Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid

Studie mit 191 Mammacarcinom Patientinnen (Petrek et al.)

Amenorrhörate direkt nach Chemotherapie mit Taxan 64%

Amenorrhörate direkt nach Chemotherapie ohne Taxan 55%

Nach sechsmonatiger Amenorrhörate betrug die Wahrscheinlichkeit, wieder ein Zyklusgeschehen zu entwickeln unabhängig von der Taxangabe 40%

Amenorrhörate nach Chemotherapie ist für die Langzeitbewertung von Ovarialfunktion und Fertilität unzureichend



Biomarker als Prognosefaktor

- **Alleinige Beurteilung des Zyklusgeschehens ist nicht protektiv**
- **Biomarker können die Beurteilung der ovariellen Reserve unterstützen**
- **Bestimmung frühestens 12 Monate nach Therapieende**
- **Unterstützung durch sonographische Beurteilung der Follikel und des Ovarvolumens**
- **Biomarker: follikelstimulierende Hormon (FSH)**
Östradiol
das Anti-Müller-Hormon (AMH)
Inhibin B

Fertilitätserhalt bei Frauen

- GnRH- Analoga -

- **Hypothese**

Die Schädigung durch eine gonadotoxische Therapie fällt bei einem hormonell inaktiven Ovar geringer aus

- Initial zeigten tierexperimentelle Studien einen protektiven Effekt
- In Beobachtungsstudien wurde der protektive Effekt bestätigt
 - Aber meist niedrige Fallzahlen
- 2009 prospektiv randomisierte Studie bei 80 Brustkrebspatientinnen
 - Gruppe mit GnRH-Analoga gleichzeitig zu Chemotherapie
 - 89,6% mit regelmäßigen Menstruationen nach 8 Monaten nach der Therapie
 - 69,2% spontane Ovulation
 - Gruppe mit alleiniger Chemotherapie
 - 33,3% mit regelmäßigen Menstruationen nach 8 Monaten nach der Therapie
 - 25,6% spontane Ovulation



Fertilitätserhalt bei Frauen

- Kryokonservierung von befruchteten Oozyten -

- **Standardverfahren: die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)**
- **Vorraussetzung:
stabile Partnerschaft
Zeitspanne von mindestens 12 Tagen bis zum Therapiebeginn**
- **Unzureichende Datenlage hinsichtlich des kurzfristig erhöhten hormonellen Einflusses auf den Tumor**
- **Noch experimentell „ FSH- Letrozol-Stimulationsprotokol“**



Fertilitätserhalt bei Frauen

- Kryokonservierung von unbefruchteten Oozyten -

- **Für Patientinnen nicht in fester Partnerschaft**
- **Mögliche Kontraindikation : hormonabhängige Tumoren**
- **Benötigte Zeitspanne von mindestens 12 Tagen bis zum Therapiebeginn**
- **Durch verbesserte Labortechniken fast ähnliche Ergebnisse wie bei Kryokonservierung fertilisierter Eizellen**
- **Schwangerschaftsrate von 17,2% pro Embryotransfer aus kryokonservierter Eizelle**



Fertilitätserhalt bei Frauen

- Kryokonservierung von Ovargewebe und Replantation -

- Noch experimentell
- 1996 erste Beschreibung von Kryokonservierung von humanen Organgewebe
- 2000 erste Transplantation von kryokonservierten Organgewebe beim Menschen
- 2004 Kryokonservierung von Ovarialgewebe nach einer Chemotherapie mit anschließender Replantation
- Mittlerweile weltweit 6 Geburten, 4 Aborte nach 30 publizierten Replantationen von kryokonservierten Ovargewebe (3 nach Spontankonzeption, 3 nach IVF)



- Ovargewinnung ist ein technisch einfaches Verfahren
- Laparoskopische unilaterale Ovariectomie oder partielle Ovariectomie
- Replantation in loco typico in eine peritoneale Tasche oder in das restliche Ovarbett
- Vorteile gegenüber der hormonellen Stimulation
 - Zeitlich zyklusunabhängig
 - Keine Verzögerung der onkologischen Therapie
 - Keine mögliche negativen Einflüsse der hormonellen Stimulation
- Nachteile
 - Invasive Methode
 - In Diskussion: Replantation von potentiell Tumorgewebe