

Fertilitätserhaltung bei jungen Patienten mit Krebsleiden

Eine Herausforderung in Beratung und Behandlung

Dank der modernen Krebstherapien haben sich die Überlebenschancen von krebskranken Kindern und Jugendlichen enorm verbessert, sodass der Grossteil geheilt das Erwachsenenalter erreicht. Damit rücken die Langzeitfolgen der Therapien auf die Pubertätsentwicklung und die Fertilität der jungen Menschen in den Blickpunkt. Die Fertilitätserhaltung in einem kurzem Zeitfenster stellt eine medizinische Herausforderung dar.

RUTH DRATHS

Die Beratung über moderne reproduktionsmedizinische Techniken gehört in die Hände der Spezialisten, dennoch ist es wichtig, dass alle betreuenden Ärzte über die Grundzüge der Behandlungsmöglichkeiten informiert sind. Das Gespräch über Sexualität und Fertilität mit der/dem an Krebs erkrankten Jugendlichen bietet ihr/ihm die Chance, den Blick wieder in die Zukunft, das heisst auf die Zeit nach der Therapie, zu lenken und die Hoffnung auf Heilung zu stärken. Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass sich fehlende Information und Beratung über diese Folgen ungünstig auswirken und die Patienten langfristig verunsichern.

Die Problemstellung beim Kind mit maligner Neoplasie

Die heutigen Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin sowie der Fertilitätserhaltung bei der erwachsenen Frau können nicht direkt auf die/den Jugendliche(n) oder gar das Kind übertragen werden. Zudem stellen sich weitere ethische, psychologische und rechtliche Fragen, da jeweils die Interessen der minderjährigen Patientin sowie der Eltern zu berücksichtigen sind. In jedem Fall hat die onkologische Behandlung den Vorrang; es darf nicht zu einer zeitlichen Verzögerung der überlebenswichtigen Therapie kommen. *Insbesondere bei hämatologischen Erkrankungen bleibt für die Beratung und allenfalls für die Einleitung der fertilitätserhaltenden Therapie oft nur ein kurzes Zeitfenster.*

Vor Beginn der onkologischen Therapie sollen die möglichen Nebenwirkungen respektive Auswirkungen auf die Fertilität der jungen Patientin/des jungen Patienten erklärt werden. (siehe *Tabelle 1*). Dabei sind die möglichen fertilitätsprotektiven Massnahmen und ihre jeweiligen Nebenwirkungen und Risiken zu besprechen und individuell abzuwägen.

Für diese Aufgabe ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Kinderonkologen, Jugendgynäkologen,

Psychoonkologen und Reproduktionsmedizinern mit einem multidisziplinären Netzwerk nötig, wie sie in verschiedenen Zentren entstanden ist (vgl. *Kasten*).

Therapieauswirkungen auf die Fertilität

Die Schädigung der Keimdrüsen durch die onkologische Therapie ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Zu diesen gehören vor allem: *das Alter der Patientin/des Patienten, die Tumorart und die Behandlung.*

Hierzu ist zu beachten, dass beim Mädchen das präpubertäre Ovar weniger empfindlich für chemo- und radiotherapeutische Schädigungen ist als das pubertäre oder postpubertäre Ovar. Dagegen ist beim Knaben auch das präpubertäre Keimepithel für die gonadotoxische Schädigung sehr empfindlich.

Für die Einschätzung der Gonadotoxizität der onkologischen Therapie gilt: *Je älter die Patientin, desto höher das Risiko für eine Ovarialinsuffizienz.*

Ein erhöhtes Risiko der Gonadotoxizität besteht:

- bei der Therapie des Hodgkin-Lymphoms
- bei der Behandlung mit alkylierenden Substanzen
- insbesondere bei der Kombination aus Beckenbestrahlung und Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen
- bei einer Hochdosischemotherapie, Ganzkörperbestrahlung und Knochenmarktransplantation (höchstes Risiko).

Durch die gonadotoxische Behandlung beim Mädchen wird wegen der engen Koppelung der Granulosa- und Eizellen sowohl die endokrine Funktion (Östradiolproduktion) als auch die Fertilität beeinträchtigt oder zerstört. Beim Knaben wird das Keimepithel und somit die Spermatogenese häufig mit der Folge der Azoospermie irreversibel geschädigt. Die endokrine Funktion der Hoden hingegen, die Testosteronproduktion, wird selten beeinträchtigt.

Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung

Die fertilitätsprotektiven Möglichkeiten beim Knaben und beim Mädchen sind in *Tabelle 2* aufgeführt.

In der pädiatrischen und jugendgynäkologischen Praxis sind wesentliche Aspekte für die Beratung zu beachten:

Beim Knaben

Die Kryokonservierung von Spermien ist ein etabliertes Verfahren, das nicht invasiv, kurzfristig und ohne Zeitverzögerung angewendet werden kann. Im Gespräch mit dem Jugendlichen ist aber die enge Koppelung von Samengewinnung mit der Sexualität zu berücksichtigen. Das Beratungsgespräch ist sehr feinfühlig, je nach Alter auch ohne Eltern, zu führen. Bei Jugendlichen in der pubertären Entwicklungsphase muss die körperliche Reife berücksichtigt werden: Im Gespräch ist konkret und sachlich das Thema Masturbation und Ejakulation anzusprechen. Um diesen intimen Bereich auch bei jungen Jugendlichen, das heisst im Alter von 13 oder 14 Jahren, anzusprechen, empfiehlt sich ein Gespräch ohne Beisein der Eltern, in dem der Ablauf der Samengewinnung erklärt wird. Von Vorteil ist dabei, wenn das Zimmer zur Samengewinnung bereits gezeigt werden kann und der Jugendliche von einer anderen Person als von den Eltern dahin begleitet wird. Alternativ kann die Möglichkeit der elektrostimulierten Ejakulation oder die Kryokonservierung von testikulären oder epididymalen Spermien angesprochen werden. Voraussetzung sind: Hodenvolumen > 4 ml/10 ml, Tanner-Stadium ≥ 2 .

Im gemeinsamen Gespräch mit den Eltern werden die rechtlichen und finanziellen Fragen geklärt sowie das schriftliche Einverständnis des Betroffenen und der Eltern eingeholt. Dabei muss auch klar kommuniziert werden, dass ausschliesslich der Jugendliche über die Verwendung der Spermien befinden darf und die Kryokonservierung im Todesfall beendet wird. Präpubertär steht nur die Möglichkeit der Kryokonservierung von Testesgewebe zur Verfügung, ein Verfahren, das noch als experimentell einzustufen ist.

Tabelle 1:

Mögliche Auswirkungen der onkologischen Therapie auf die reproduktive Gesundheit der jungen Patientin/des jungen Patienten

- Pubertätsverzögerung oder Pubertätsstillstand
- primäre oder sekundäre Amenorrhö
- Notwendigkeit einer passageren oder dauerhaften Hormonsubstitution
- eingeschränkte Fertilitätschancen

Tabelle 2:

Übersicht fertilitätsprotektiver Möglichkeiten

Beim Knaben

Methode	Zeitpunkt	Erfahrung	Zeitfenster
Kryokonservierung von Spermien	pubertär	etabliert	kein
Kryokonservierung von Testesgewebe	präpubertär	experimentell	kein

Beim Mädchen

Methode	Zeitpunkt	Erfahrung	Zeitfenster
Transposition der Ovarien	vor Radiatio des kleinen Beckens	ausreichende Erfahrung	kein
Kryokonservierung fertilisierter Oozyten	postpubertär, in fester Partnerschaft	etabliert	2 Wochen
Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten	postpubertär	experimentell, mit neuen Verfahren gute Ergebnisse	2 Wochen
Kryokonservierung von Ovargewebe	pubertär	experimentell, erste Schwangerschaften	kein
Suppression der Ovaraktivität durch GnRH-Agonisten	pubertär	ausreichend Erfahrung, aber Effektivität umstritten	1 Woche

Wichtig zu wissen:

- Jugendliche und Kinder begrüssen die Besprechung der Fertilität vor Beginn der Chemotherapie.
- Die Aufklärung des Knaben muss einfühlsam und taktvoll sein und eventuell in Abwesenheit der Eltern stattfinden.
- Beim Hodgkin-Lymphom sowie beim Hodenkrebs ist die Samenqualität häufig schlecht, oder es besteht eine Azoospermie.
- Die Einwilligung in die Samenlagerung haben der entscheidungskompetente Knabe und seine Eltern zu geben. Die Entsorgung beim Ableben ist zu klären.

Beim Mädchen

Die Bestrahlung des kleinen Beckens kann sowohl am Ovar als auch am Uterus zu Schädigungen führen. Durch die laparoskopische Transposition der Ova-

rien können diese aus dem Bestrahlungsfeld transponiert werden. Je nach Grösse des Bestrahlungsfelds ist für eine genügende Mobilisation auch die Durchtrennung der Tuben vonnöten.

Für das operative Vorgehen wurden verschiedene Techniken vorgeschlagen. Je nach Situation kann in gleicher Sitzung Ovargewebe zur Kryokonservierung entnommen werden. *Die Chancen zur Wiedererlangung ovulatorischer Zyklen nach abgeschlossener Radiatio sind hoch (bis 85%).* Die mit dem Eingriff verbundenen Risiken sind die Entwicklung von Ovarialzysten (25%), eine ovarielle Ischämie (4%) und die Notwendigkeit der Tubendurchtrennung (mit späterer IVF-Notwendigkeit). In zirka 18% muss mit postoperativen Schmerzen und nachfolgender Revision gerechnet werden. Der Uterus kann nicht vor den Folgen der Bestrahlung geschützt werden.

Methoden zur Kryokonservierung und Retransplantation

Die Kryokonservierung fertilisierter Oozyten, die am besten etablierte Methode zur Fertilitäts-erhaltung, kommt bei Jugendlichen kaum infrage, da ja eine feste Partnerschaft mit Kinderwunsch Voraussetzung ist. Alternativ kann die Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten angeboten werden, diese benötigt aber ebenfalls eine Stimulation der Ovarien und ein entsprechendes Zeitfenster (2 Wochen) sowie den Eingriff zur Entnahme der Oozyten. Die Implantationsrate ist mit konventioneller Kryokonservierung tief (unter 6%), konnte aber durch neuere Verfahren (Vitrifikation) deutlich verbessert werden.

Die Kryokonservierung von Ovargewebe und Retransplantation nach abgeschlossener Therapie hat in den letzten Jahren zu mehreren Schwangerschaften und Geburten gesunder Kinder geführt. Das Ovargewebe (d.h. Teil eines Ovars oder das ganze Ovar) wird laparoskopisch entnommen und in einem speziellen Verfahren kryokonserviert, was nur in spezialisierten Zentren möglich ist. Besonders geeignet ist diese Methode für sehr junge Patientinnen, da bei ihnen die Follikeldichte hoch ist. Medizinische (z.B. eventuelle Transplantation von Mikrometastasen), rechtliche und ethische Bedenken sind sorgfältig abzuwägen, da sich das Verfahren noch im experimentellen Stadium befindet.

Der ovarprotektive Schutz einer medikamentösen Suppression der Ovaraktivität durch GnRH-Agonisten (GnRHa) wird kontrovers diskutiert. Ziel ist es, einen passageren Hypogonadismus hervorzurufen, um die Ovarien (ähnlich der präpubertären Situation) vor der gonadotoxischen Wirkung der Chemotherapie zu schützen. Ein protektiver Effekt wird durch mehrere Studien gezeigt, ist jedoch noch nicht eindeutig belegt. Häufig wird die Methode mit anderen fertilitätsprotektiven Techniken kombiniert. Zur genügenden Suppression ist ein Zeitfenster von einer Woche vor Therapiebeginn nötig, bei kürzerem Zeitfenster können GnRH-Antagonisten angewendet werden.

Integration verschiedener Techniken

Die Kombination verschiedener fertilitäts-erhaltender Techniken wird heute als

sinnvoll angesehen. Hierzu gehört:

Die Transposition der Ovarien (falls indiziert) wird kombiniert mit:

- Kryokonservierung von Ovargewebe
- und/oder die Behandlung mit GnRH-Antagonisten (ev. GnRH-Agonisten).

Bei älteren Jugendlichen erfolgen allenfalls die Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten in Kombination mit der Kryokonservierung von Ovarialgewebe. Bei bestehender Partnerschaft kann die Kryokonservierung fertilisierter Oozyten und die Kryokonservierung von Ovarialgewebe vorgenommen werden.

Schlussbemerkungen

Kinder (präpubertäre Patienten) mit einer Krebserkrankung müssen im Rahmen einer fertilitäts-erhaltenden Massnahme vor der Anwendung nicht wirksamer oder nicht etablierter Methoden geschützt werden, womit die meisten fertilitäts-erhaltenden Techniken wegfallen. Besteht ein hohes gonadotoxisches Risiko bei der onkologischen Behandlung, kann nach eingehender Beratung durch den Spezialisten präpubertär die Kryokonservierung von Ovargewebe – respektive bei Knaben die Kryokonservierung von Hodengewebe (im Rahmen von Studien) – erwogen werden. Rahmenbedingungen, ethische Überlegungen und Kosten sind vorgängig genau festzulegen und mit dem Patienten und den Eltern zu besprechen.

Für Jugendliche ist es wichtig, dass sie vor einer gonadotoxischen onkologischen Therapie über mögliche Spätwirkungen aufgeklärt und über fertilitäts-erhaltende Massnahmen beraten werden. Den Knaben soll die Spermienasservierung angeboten werden. Den Mädchen sollte vor einer Beckenbestrahlung die laparoskopische Transposition der Ovarien, eventuell in Kombination mit der Entnahme und Kryokonservierung von Ovargewebe, vorgeschlagen werden. Bei systemischer onkologischer Therapie mit hohem gonadotoxischem Risiko ist die Kryokonservierung von Ovargewebe und/oder die Ovarsuppression mit GnRH-Analoga zu erwägen.

Für die optimale Beratung und rechtzeitige Therapieeinleitung ist eine enge Zusammenarbeit der betreuenden Fachpersonen in spezialisierten Zentren erforderlich.



Dr. med. Ruth Draths
Kinder- und Jugendgynäkologie
Neue Frauenklinik Luzern
6004 Luzern 16
E-Mail: ruth.draths@ksl.ch

Multidisziplinäre Netzwerke in der Schweiz

- www.grssgo.ch
(Groupement romand de la Société suisse de gynécologie et obstétrique)
- www.fertiprotekt.ch und www.fertiprotekt.de
(Schweizer sowie Deutsches Netzwerk für fertilitätsprotektive Massnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie)

Quellen:

1. Fallat ME, Hutter J.: Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008; 121(5): e1461–9.
2. Sklar CA et al.: Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(13): 890–6.
3. Anderson RA, Wallace WH, Baird DT.: Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction* 2008; 136(6): 681–9.
4. Tschudin S, Bitzer J.: Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Hum Reprod. Update* 2009; 15(5): 587–97.
5. De Geyter C, De Geyter M, Wight E.: Erhaltung der Fertilität bei Tumorerkrankungen. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch*. 2009; 49: 80–86.
6. Blumenfeld Z, von Wolff M.: GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod. Update* 2008; 14(6): 543–52.
7. Cohen CB.: Ethical issues regarding fertility preservation in adolescents and children. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(2): 249–53.
8. Anderson RA, Wallace WH.: Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer? *Hum Reprod*. 2008; 23(10): 2246–51.
9. Somers E, Marder W.: Use of a Gonadotropin-Releasing Hormone Analog for Protection Against Premature Ovarian Failure During Cyclophosphamide Therapy in Women With Severe Lupus Arthritis Rheum. 2005; 52(9): 2761–7.
10. Dudzinski D.: Ethical Issues in Fertility Preservation for Adolescent Cancer Survivors: Oocyte and Ovarian Tissue Cryopreservation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004; 17: 97–102.
11. Ortin TT, Shostak CA.: Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 19(4): 873–80.

12. Green DM, Sklar CA.: Ovarian Failure and Reproductive Outcomes After Childhood Cancer Treatment: Results from The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(14): 2374–81.
13. Hart R.: Preservation of Fertility in Adults and Children Diagnosed with Cancer. *BMJ* 2008; 337: 1045–48.
14. Glaser AW, Phelan L.: Fertility Preservation in Adolescent Males with Cancer in The United Kingdom: A Survey of Practice *Arch Dis Child.* 2004; 89(8): 736–37.
15. Korell M.: Ovarian Transposition Before Radiation. *ESHRE Campus 2008; Cancer and Fertility. Mündl. Vortrag.*
16. Bisharah M, Tulandi T.: Laparoscopic Preservation of Ovarian Function: An Underused Procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(2): 367–70.
17. Donnez et al.: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364(9443): 1405–10.
18. Dolmans M, Donnez J.: IVF Outcome in patients with orthotopically transplanted ovarian tissue. *Hum Reprod.* 2009; 24(11): 2778–2787.
19. Oktay K, Sönmezer M.: Chemotherapy and amenorrhea: risks and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008; 20(4): 408–15.
20. Von Wolff M.: Combining different techniques – a strategy to increase efficacy. *ESHRE Campus 2008, Cancer and Fertility. Mündl. Vortrag.*
21. Badawy A et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2009; 91(3): 694–97.
22. Schover L.: Patient attitudes toward fertility preservation. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(2): 281–84.