

krebs:hilfe!



AUSTRIAN BREAST CANCER STUDY GROUP



Central European Cooperative Oncology Group



ÖSTERREICHISCHE KREBSHILFE

HEFT 6:2011

Fertilität und Krebs

Zusammengestellt von Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru und Univ.-Prof. DDr. Barbara Maier

- | | |
|---|--|
| III Ovarialfunktion und Ovarialreserve:
Bestimmung in der Praxis
Univ.-Prof. DDr. Barbara Maier | XI Ovarschutz während der Chemotherapie
Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru |
| IV Fertilitätserhalt bei gynäkologischen
Malignomen
Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller | XIII Methoden des Fertilitätserhalts bei
onkologischen Patientinnen
Dr. Stephanie Ziehr |
| VIII Kinderwunsch beim männlichen
onkologischen Patienten
Univ.-Doz. Dr. Eugen Plas | XV Schwangerschaftsverlauf während und
nach Chemotherapie
Univ.-Prof. Dr. Michael Hubalek |
| IX Chemotherapie und Fertilität
Univ.-Prof. Dr. Christian F. Singer | XIX Drei Fallberichte zu Brustkrebs und
Schwangerschaft
Dr. Bettina Schmied und Mag. Anna Wenger |

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Die Heilungschancen von Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen, die sich im Kindesalter bzw. reproduktiven Lebensalter manifestieren, sind heute besser als in der Vergangenheit. Somit sollte den Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität dieser Patientinnen besondere Beachtung geschenkt werden. Im Kindesalter bzw. während des reproduktiven Lebensabschnitts werden in erster Linie folgende Tumorentitäten beobachtet: Mammakarzinom, Melanom, Zervixkarzinom, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom, Leukämien, Osteosarkom und multiples Myelom.

In diesem Sonderheft werden unter anderem die Methoden zur Bestimmung der Ovarialfunktion in der Praxis dargestellt. Das Anti-Müller-Hormon steht hier im Mittelpunkt des Interesses. Heute kann beim frühen Ovarialkarzinom zwar selten, bei nicht epithelialen Malignomen des Ovars jedoch häufiger ein Fertilitätserhalt erreicht werden.

Die Konisation bzw. Trachelektomie stellt beim Zervixkarzinom eine moderne Methode zum Fertilitätserhalt dar. Beim Endometriumkarzinom ist die Gabe von Gestagenen eine konservative Therapiemöglichkeit, die im präinvasiven und im Frühstadium der Erkrankung zur Anwendung kommen kann.

Auch beim Mann existieren effektive Methoden zum Fertilitätserhalt, die in diesem Heft urologisch-onkologisch diskutiert werden.

Schwerpunkte dieses Sonderhefts stellt der Komplex Ovarialinsuffizienz nach systemischer Tumorthherapie sowie ein möglicher Ovarschutz während der Chemotherapie dar.

Den Methoden zur Fertilisierung bei onkologischen Patientinnen wird breiter Raum geboten, und Schwangerschaftsverläufe während und nach Chemotherapie werden diskutiert. Schließlich werden auch Fallberichte zu Schwangerschaftsverläufen mit

begleitender Psychotherapie zur psychosomatischen Abrundung des Themas dargestellt.

Abschließend möchten wir betonen, dass alle Patientinnen mit Wunsch nach Fertilitätserhalt an einem Zentrum behandelt werden sollten.

Wir hoffen, dass die Thematik dieses Sonderhefts auch Ihr Interesse finden wird!

Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru

Klinische Abteilung für Gynäkologie

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Graz

Univ.-Prof. DDr. Barbara Maier, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und

Geburtshilfe, Medizinische Privatuniversität Salzburg

Ovarialfunktion und Ovarialreserve: Bestimmung in der Praxis

VON UNIV.-PROF. DDR. BARBARA MAIER

Ovarien haben mannigfaltige Aufgaben. Im gelungenen Zusammenspiel mit verschiedenen Regelkreisen, des hypothalamischen und des hypophysären Systems, entstehen entsprechende Feedback-Mechanismen und führen bei Frauen in der reproduktiven Phase zu einem regelmäßigen Zyklus. Dieser ist innerhalb einer gewissen Bandbreite ein Indikator dafür, dass die Ovarien funktionieren.

Der in der Fetalzeit angelegte „Pool“ von Eizellen leert sich bereits pränatal. Nach der Geburt nimmt die Zahl der Primordialfollikel stetig ab. In der reproduktiven Phase werden pro Zyklus 40 bis sogar über 100 Follikel „verbraucht“. Das Reservoir nimmt somit altersbedingt kontinuierlich ab.

Basishormonstatus und Ovarreserve

Der Endokrinologe kann das Funktionieren der Eierstöcke auch über den sogenannten Basishormonstatus zwischen drittem und fünftem Zyklustag evaluieren. Dieser umfasst die Gonadotropine FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon) sowie den Östrogenspiegel. In größerem Zusammenhang sind auch Prolaktin und TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) abzuklären. Ein funktionierender Zyklus weist einen Progesteronspiegel von mehr als 3ng/ml auf (z.B. am 21. Zyklustag bei einem Zyklus von 28 Tagen). Dieser ist ein Evidence-Marker einer stattgehabten Ovulation. Die Beurteilung der Ovarialfunktion ist der Schlüssel zur Feststellung weiblicher

Fertilität. Die klassische vorzeitige Ovarialinsuffizienz ist mit einer Inzidenz von einem Prozent relativ selten, steigt aber zunehmend durch die Erfolge der Onkologie.

Gerade bei Frauen im reproduktiven Alter mit der Diagnose „Krebs“ kann die Bestimmung der Ovarreserve vor einer Chemo- oder Strahlentherapie von großer Bedeutung sein, um etwaige Chancen für eine spätere Kinderwunscherfüllung zu erheben und auch, um Vorkehrungen zum Erhalt der Fruchtbarkeit zu treffen. Gerade bei onkologischen Patientinnen ist der Kinderwunsch ein positives Lebenssignal und oft auch Motivation, mit Problemen, Ängsten und Schwierigkeiten einer onkologischen Erkrankung besser fertig zu werden.

Für Patientinnen nach onkologischen Therapien ist es oft wichtig, ihre ovarielle Reserve zu kennen, um sich mit Möglichkeiten und Grenzen einer Kinderwunscherfüllung auseinandersetzen zu können. Die Feststellung der ovariellen Reserve ist die Basis einer realistischen Einschätzung. Leider muss festgestellt werden, dass es keinen idealen Test für die exakte Beurteilung der ovariellen Reserve gibt.

FSH-Spiegel und CCCT

Für Frauen, die älter als 35 Jahre sind, und für jüngere Frauen mit prämaturner Menopause ist die ovarielle Reserve grob hormonell mit einem FSH-Spiegel am Tag drei abzuschätzen. Der FSH-Spiegel am dritten Zyklustag und der CCCT (Clomifene Citrate Challenge Test) werden am häufigsten verwendet. Letzterer sieht die Verabreichung von 100mg Clomifencitrat von Tag fünf bis Tag neun mit der Messung des FSH-Spiegels an Tag drei und an Tag zehn und des Estradiolspiegels an Tag drei vor. Basis der Bewertung ist die Tatsache, dass Frauen mit einer ausreichenden ovariellen Reserve eine entsprechende Produktion von Östrogenen durch die kleinen Follikel im frühen Zyklus haben, um das FSH auf einem niedrigen Level zu halten. Im Gegensatz dazu haben Frauen mit einem reduzierten Pool von Follikeln und Oocyten eine insuffiziente Produktion und damit weniger Potenzial, die Ausscheidung von FSH in der Hypophyse zu unterdrücken. Deshalb steigt FSH schon früh im Zyklus.

All diese Tests sind nicht aussagekräftig genug, um Fruchtbarkeit sicher vorherzusagen. Höchst abnormale Resultate wie ein FSH über 20mIU/ml machen eine Schwangerschaft mit eigenen Eizellen der Frau jedoch äußerst unwahrscheinlich. Eine Tag-3-FSH-Konzentration unter 10mIU/ml weist auf eine adäquate ovarielle Reserve hin, mit zehn bis 15mIU/ml befindet man sich in einem Borderline-Bereich.

→ Methoden zur Bestimmung der ovariellen Reserve

Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT)

- Tag 5 bis 9 100mg Clomifencitrat
- FSH am Tag 3 und 10 (<8mIU/ml)
- Östrogen am Tag 3 (>50pg/ml)
- Follikelstimulierendes Hormon (FSH) am Tag 3 >20mIU/ml: Fruchtbarkeit sehr unwahrscheinlich

Antral Follicle Count (AFC)

- Anzahl der antralen Follikel
- >10 (bis 35 Jahre)
- >8 (bis 40 Jahre)

Antimüllerian Hormone (AMH)

- >5ng/ml gute ovarielle Reserve

Erhöhte basale Estradiolwerte kommen durch eine zu frühe Follikelrekrutierung zustande. Hohe Estradiolspiegel können ihrerseits die FSH-Ausschüttung verhindern und die Zeichen einer verminderten ovariellen Reserve bei perimenopausalen Frauen maskieren. Deswegen sind FSH- und Estradiolspiegel nur gemeinsam hilfreich, eine falsch negative FSH-Testung zu vermeiden. Estradiol kann am Tag drei gemessen werden, aber der Tag zehn ist kein geeigneter Parameter im Standard CCCT, weil er die Bandbreite der ovariellen follikulären Antwort auf Clomiphen innerhalb von fünf Tagen gibt und nicht die ovarielle Reserve abbildet.

AFC und AMH

Die sonographische Antralfollikelzählung (Antral Follicle Count = AFC) misst die Anzahl der antralen Follikel (zwischen zwei und zehn Millimeter im Durchmesser). AFC ist ein guter Prädiktor, was die ovarielle Reserve und die ovarielle Antwort auf Stimulation betrifft, nicht aber bezüglich der Oocytenqualität und der Möglichkeit, über IVF (In-vitro-Fertilisation) schwanger zu werden. Die Validität ist gut, aber vom Operator (Sonograph) abhängig.

Das Antimüllerian Hormone (AMH) ist ein Mitglied der TGF- β -Familie und wird über kleine präantrale und frühe antrale Follikel exprimiert. Seine Konzentration reflektiert die Größe der heranwachsenden Kohorte von kleinen Follikeln und damit den Pool an Primordialfollikeln. Bei erwachsenen Frauen sinken die AMH-Spiegel sukzessiv, weil der Primordialfollikelpool mit dem Alter weniger wird. AMH ist in der Menopause überhaupt nicht mehr feststellbar. Der nachweisbare Abfall beginnt jedoch zeitlich deutlich früher als der Anstieg von FSH und der

Abfall von Inhibin B. AMH ist ein früher, verlässlicher und direkter Indikator einer abnehmenden ovariellen Funktion, allerdings gibt es keinen Konsens über einen geeigneten Cut-off-Level. Ein Serum-AMH über 5ng/ml ist Zeichen einer guten ovariellen Reserve, darunter sind abnehmende ovarielle Reserven anzunehmen. Das AMH ist besonders in der Feststellung eines reduzierten ovariellen Follikelpools bei Krebspatientinnen bedeutsam. Es kann zu jeder Zeit im Zyklus auch ohne Zykluszuordnung gemessen werden und hat eine geringe Variabilität, weil das Wachstum von kleinen präantralen Follikeln kontinuierlich und nicht zyklisch erfolgt.

Für onkologische Patientinnen mit Kinderwunsch ist die realistische Einschätzung von Verwirklichungsmöglichkeiten eine Hilfe zur Planung von Maßnahmen assistierter Fortpflanzungshilfe wie zur Verabschiedung falscher Hoffnungen. Mit einer Kinderwunschbehandlung ist frühestens ab dem Wiederanstieg des AMH vier bis sechs Monate nach einer Chemotherapie zu beginnen.

Fazit

Ein niedriges AMH (<1ng/ml) oder auch ein niedriger AFC (weniger als zehn bei Frauen bis 34 Jahre, weniger als acht bei Frauen zwischen 35 und 40) sind auch bei jungen Frauen ein eindeutiger Hinweis auf eine verminderte ovarielle Reserve.

Literatur bei der Verfasserin



Univ.-Prof. Dr. Barbara Maier
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Medizinische Privatuniversität Salzburg

Fertilitätserhalt bei gynäkologischen Malignomen

VON UNIV.-PROF. DR. ALEXANDER REINTHALLER

Betrachtet man die Entwicklung der gynäkologischen Onkologie in den letzten Jahren, so hat insbesondere im Hinblick auf Fertilität, Kinderwunsch und Familienplanung bei Frauen, die an einem gynäkologischen Malignom erkrankt sind, ein echter Paradigmenwechsel stattgefunden. Galt früher die chirurgische Radikalität mit entsprechender großzügiger Entfernung ganzer Organsysteme wie eben auch z.B. dem inneren weiblichen Genitale als oberste onkologische Prämisse, so hat sich bei entsprechender Indikationsstellung gezeigt, dass auch weniger radikale und somit organerhaltende chirurgische Verfahren durchaus gleichwertige onkologische Ergebnisse bringen.

Der Verlust der Fertilität gehört zu den wichtigsten Faktoren psychischer Belastung von jüngeren Patientinnen. Auch wenn gynäkologische Malignome zum Großteil ältere Frauen betreffen, sind diese auch bei Frauen in der reproduktiven Phase keine Seltenheit. So zählen das Mammakarzinom mit 26 Prozent und das Zervixkarzinom mit 15 Prozent zu den häufigsten Tumorerkrankungen bei Frauen bis zum 45. Lebensjahr. Durch einen Anstieg des mütterlichen Alters bei der Geburt des ersten Kindes nimmt auch die Wahrscheinlichkeit zu, noch vor Abschluss der Familienplanung an einem gynäkologischen Malignom zu erkranken.

Invasives epitheliales Ovarialkarzinom

Das invasive Ovarialkarzinom wird aufgrund von unspezifischen Symptomen in den meisten Fällen erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert und geht daher grundsätzlich mit einer schlechten Prognose einher. Dennoch werden etwa 30 Prozent der Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium I diagnostiziert. Die Prognose im Stadium I ist gut, mit Heilungsraten von 70 bis 95 Prozent. Obwohl das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms bei 60 Jahren liegt, betreffen drei bis 17 Prozent der Ovarialkarzinome Frauen vor dem 40. Lebensjahr (Duska et al. 1999). Gerade diese Patientinnen werden oft in einem Frühstadium diagnostiziert und haben damit eine bessere Prognose.

Im FIGO-Stadium I ist das Ovarialkarzinom auf eines oder beide Ovarien beschränkt. Die Diagnose wird meist intraoperativ mittels einer Schnellschnittuntersuchung eines entfernten Ovars oder einer entfernten Ovarialzyste gestellt und ist oft ein Zufallsbefund. Das Ziel der weiterführenden Operation im Frühstadium ist einerseits die vollständige und intakte Entfernung des Tumors, andererseits die Absicherung des Frühstadiums durch histologische und zytologische Untersuchung von Prädilektionsstellen der mikroskopischen Metastasierung des Ovarialkarzinoms. Diese Prädilektionsstellen sind die Peritonealflüssigkeit, das große Netz, die retroperitonealen, pelvinen und periaortalen Lymphknoten sowie das Peritoneum. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, bei diesen Staging-Operationen zunächst eine Peritonealzytologie abzunehmen, den Primärtumor ohne Ruptur zu entfernen und eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung durchzuführen. Bei Vorliegen eines invasiven Ovarialkarzinoms sind in weiterer Folge das innere Genitale, d.h. Uterus und beide Adnexe, das große Netz infracolisch, die pelvinen und periaortalen Lymphknoten zu entfernen (Abb. 1). Zusätzlich sollten Biopsien des Peritoneums aus dem linken und rechten Subdiaphragma, aus beiden paracolischen Gruben, im Bereich des Beckenperitoneums und im Bereich von allfällig vorliegenden Adhäsionen durchgeführt werden. Durch eine exakt durchgeführte Staging-Operation lässt sich einerseits die genaue Tumorausbreitung feststellen, die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie bestimmen und eine exakte Prognoseabschätzung durchführen.

Bei jungen Patientinnen mit noch bestehendem Kinderwunsch ist auch ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen im FIGO-Stadium I möglich. Grundsätzlich kommen dafür Frauen mit Kinderwunsch und einem epithelialen Ovarialkarzinom eines Ovars, FIGO-Stadium Ia oder Ic infrage. Eine komplette Staging-Operation, wie eingangs erwähnt, unter Erhalt der nicht betroffenen Adnexe und der Gebärmutter muss durchgeführt werden. Das kontralaterale Ovar soll nur dann biopsiert werden, wenn es Veränderungen aufweist. Zusätzlich zu den bereits genannten Staging-Operationsschritten sollte auch noch eine Curretage erfolgen.

Der klassische Zugangsweg für solche Staging-Operationen ist die mediane Laparotomie. Allerdings können diese Operationen

bei entsprechender Expertise auch laparoskopisch und damit minimal invasiv bei gleicher onkologischer Sicherheit durchgeführt werden.

Die meisten Studien empfehlen ein derartiges Management lediglich für ein FIGO-Stadium Ia und histologisches Grading 1 (Morice et al. 2001, Schilder et al. 2002, Borgfeldt et al. 2007). Die größte vorliegende Studie evaluierte anhand der National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database die Daten von 432 Patientinnen nach fertilitätserhaltendem Management bei Ovarialkarzinom und verglich diese mit einer Kohorte von 754 Patientinnen nach herkömmlichem operativem Management (Wright et al. 2009). Das Fünf-Jahres-Überleben betrug dabei in der Gruppe nach fertilitätserhaltendem Management 94 Prozent (95% CI, 91 bis 96%) vs. 91% (95% CI, 88 bis 93%) in der Gruppe nach herkömmlichem operativem Management. Es konnte kein Unterschied im Überleben zwischen den FIGO-Tumorstadien Ia und Ic nach fertilitätserhaltendem Management verzeichnet werden. Allerdings war die Gruppe der Patientinnen im FIGO-Stadium Ic klein, weshalb eine Empfehlung zum Fertilitätserhalt bei diesen Patientinnen kritisch abgewogen werden sollte.

Die Frage, ob eine Adnex- und Hysterektomie nach Abschluss des Kinderwunsches prophylaktisch durchgeführt werden soll, ist nicht eindeutig zu beantworten. Der Großteil der Rezidive nach fertilitätserhaltender Therapie dürfte das kontralaterale Ovar betreffen (Morice et al. 2001; Schilder et al. 2002). Der Einfluss einer prophylaktischen Ovarektomie auf das Gesamtüberleben ist nicht bekannt. Mit Ausnahme des FIGO-Stadiums IA, G1, wird bei allen Patientinnen eine Chemotherapie (Carboplatin/Taxan) empfohlen.

Maligne Keimzelltumore des Ovars

Bei malignen Keimzelltumoren des Ovars handelt es sich um seltene Tumore mit einer Häufigkeit von ca. fünf Prozent aller Ovarialmalignomen, wobei großteils jüngere Patientinnen zwischen dem zehnten und 30. Lebensjahr betroffen sind. Das operative Vorgehen entspricht dem beim epithelialen Ovarialkarzinom, wobei aufgrund des Vorhandenseins einer effektiven adjuvanten Chemotherapie in den meisten Fällen die Indikation zu einem fertilitätserhaltenden operativen Management mit unilateraler Salpingo-Oophorektomie gegeben ist. So wird die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach BEP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) zwischen 85 und 100 Prozent angegeben. Der Großteil der Keimzelltumore findet sich unilateral, mit Ausnahme des Dysgerminom, das in zehn bis 23 Prozent bilateral auftritt. Derzeit wird eine unilaterale Salpingo-Oophorektomie nach entsprechendem Staging für FIGO Ia und Ic empfohlen (Gershenson 1994). Auch für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium (z.B. paraaortale Lymphknotenbeteiligung) wird bei unauffälligem kontralateralem Ovar und Uterus von vielen Autoren ein fertilitätserhaltendes operatives Management in Betracht gezogen (Schwartz et al. 1992, De la Motte Rouge. 2008).

Wir streben als generelles Management bei Keimzelltumoren eine R0-Resektion unter Erhalt der Fertilität an. Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ist bei allen Keimzelltumoren mit Ausnahme eines Dysgerminoms Stadium IA und immaturren Teratoms Stadium I G1 indiziert.

Endometriumkarzinom

Obwohl zum Großteil postmenopausale Frauen mit einem mittleren Alter von 63 Jahren betroffen sind, werden doch zwischen fünf und 29 Prozent der Endometriumkarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert (Duska et al. 2001). Eine Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie und, falls indiziert, pelvinem und paraortalem Lymphknoten-Staging ist derzeit therapeutischer Standard der Frühstadien des Endometriumkarzinoms. Wird bei einer jüngeren Frau ein Endometriumkarzinom diagnostiziert, so handelt es sich in den meisten Fällen um ein hochdifferenziertes Frühstadium, das eine exzellente Prognose aufweist. Für ein endometrioides Adenokarzinom FIGO-Stadium Ia (neue Klassifikation), das heißt maximale myometranne Invasion auf die innere Hälfte des Myometriums beschränkt und mit histologischem Differenzierungsgrad 1 (Abb. 2), wurde in mehreren retrospektiven und kleineren prospektiven Studien die Verabreichung von Gestagenen als Alternative für jüngere Frauen mit noch bestehendem Kinderwunsch beschrieben (Gotlieb et al. 2003, Ramirez et al. 2004, Maltaris et al. 2006, Ushijima et al. 2007). Dabei dürften sowohl eine orale als auch eine parenterale Applikation effektiv sein. 76 Prozent der Patientinnen zeigten nach im Mittel zwölf Monaten ein komplettes Ansprechen auf die Therapie, wobei 58 Prozent dauerhaft ansprachen. Eine konsequente Nachbetreuung ist in jedem Fall unerlässlich, da eine Rezidivrate von 42 Prozent angegeben wird (Ramirez et al. 2004). Wir empfehlen eine hysteroskopische Kontrolle mit Biopsie alle drei Monate bis zur kompletten Remission, danach alle sechs Monate, sowie eine möglichst rasche Realisierung des Kinderwunsches.



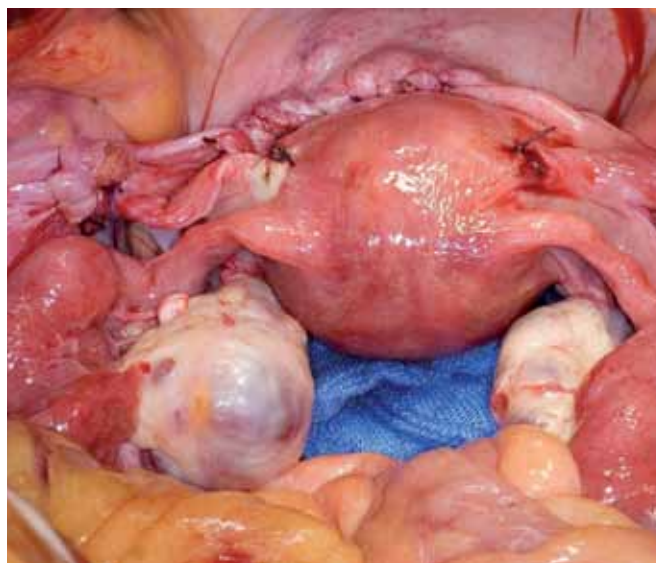
Oben: Periaortale Lymphadenektomie bei invasivem Ovarialkarzinom, Stadium IA; G1
Unten: Endometrioides Adenokarzinom, Stadium IA; G1

Eine rezente Studie beschreibt anhand von sechs Patientinnen mit einem Tumorstadium FIGO Ia ein konservatives Vorgehen im Sinne einer hysteroskopischen Resektion des Tumors, des Endometriums im Bereich des Tumors sowie des darunterliegenden Myometriums, gefolgt von einer hormonellen Therapie mit Megrestolazetat für sechs Monate (Mazzon et al. 2010). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 50 Monaten hatte keine der Patientinnen ein Rezidiv, vier Patientinnen bekamen fünf Kinder. Es dürfte sich dabei um einen interessanten Therapieansatz handeln, der in größeren prospektiven Studien untersucht werden sollte. Nach Beendigung der Familienplanung ist eine Hysterektomie und Adnexektomie empfohlen.

Zervixkarzinom

Aufgrund des PAP-Screenings erfolgt die Diagnosestellung des Zervixkarzinoms zum größten Teil in Frühstadien, die eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 90 Prozent aufweisen (Quinn et al. 2006). Da oft auch jüngere Frauen betroffen sind, stellt sich häufig die Frage nach Fertilitätserhalt. So wurde für das FIGO-Tumorstadium IA1 ohne Lymphgefäßeinbruch (LVSI) die Konisation im Stadium IA2 oder mit LVSI plus pelviner Lymphadenektomie als therapeutischer Standard etabliert (Sundar et al. 2008). Als Alternative zur radikalen abdominalen Hysterektomie (Wertheim-Meigs) wurde für Patientinnen bis zu einem FIGO-Tumorstadium 1b, Tumorgöße <2cm und fehlender Lymphknotenbeteiligung, bei Wunsch nach Fertilitätserhalt die radikale Trachelektomie mit

pelvinem Lymphknoten-Staging als sicher bewertet. Entwickelt wurde diese Operationstechnik, bei der unter Belassung des Corpus uteri die Zervix mit Parametrien entfernt wird, von Dargent in Lyon, Frankreich in den späten 1980er Jahren. Von Dargent wurde der vaginale Zugangsweg im Sinne einer radikalen vaginalen Trachelektomie beschrieben (Dargent et al. 1994). In der Folge wurde immer mehr der offene abdominale und laparoskopische Zugangsweg gewählt. Diese Technik hat sich in Analogie zur klassischen radikalen abdominalen Hysterektomie



Auf der Abbildung links ist eine radikale abdominale Trachelektomie mit Absetzen der Zervix zu sehen, auf der rechten Abbildung der Endsitus nach cerviko-vaginaler Anastomose ebenfalls bei einer radikalen abdominalen Trachelektomie.

entwickelt und ist für Operateure, die mit dieser Technik vertraut sind, leicht in Form der radikalen abdominalen Trachelektomie umsetzbar (Abb. 3 und 4). Präoperativ sollte eine MR-tomographische Beurteilung der Tumorgöße erfolgen, da das Rezidivrisiko proportional zur Tumorgöße ansteigt. So wurde die Rezidivrate nach Trachelektomie für Tumore mit weniger als zwei Zentimeter mit 1,6 Prozent angegeben, die ab einer Tumorgöße von mehr als zwei Zentimeter jedoch auf 29 Prozent ansteigt (Marchiole et al. 2007, Beiner M. 2007, Sonoda et al. 2008, Nishio et al. 2009). Ein weiterer prognostischer Parameter ist der Lymphgefäßeinbruch, der mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht (zwölf vs. zwei Prozent). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate wird mit 95 Prozent angegeben (Beiner 2008). Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob und für welche Patientinnen eine adjuvante Therapie sinnvoll ist, die das Risiko von vorzeitiger Ovarialinsuffizienz und Fertilitätsverlust mit sich bringt. Prinzipiell sollte die Indikation zur Trachelektomie so gewählt werden, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit keine adjuvante Therapie erforderlich ist.

Bei zehn Prozent der Patientinnen nach Trachelektomie fanden sich allerdings entweder positive Lymphknoten, positive Resektionsränder oder eine parametranne Infiltration im endgültigen histologischen Befund. Diese Patientinnen sind Kandidatinnen für eine adjuvante Strahlen- und Chemotherapie (Beiner et al. 2007).

Die Konzeptionsrate nach Trachelektomie wird zwischen 70 und 79 Prozent all jener Frauen angegeben, die eine Schwangerschaft anstrebten (Sonoda et al. 2008, Boss et al. 2005), die Rate an Lebendgeburten mit 66 Prozent (Jolley et al. 2007). Die Fehlgeburtsrate im ersten Trimenon dürfte im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht sein (16 vs. 20 Prozent). Jedoch wurde über eine deutlich höhere Rate an Fehlgeburten im zweiten Trimenon (9,5 vs. 4 Prozent) sowie über eine höhere Frühgeburtsrate berichtet (Jolley et al. 2007, Boss et al. 2005). Alle diese Daten soll-

ten im Rahmen einer exakten Aufklärung der Patientin vor Anstreben einer fertilitätserhaltenden Therapie besprochen und entsprechend abgewogen werden.



Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller
Klinische Abteilung für allgemeine Gynäkologie und
gynäkologische Onkologie
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

Kinderwunsch beim männlichen onkologischen Patienten

VON UNIV.-DOZ. DR. EUGEN PLAS


In den USA wurden 2010 ca. 1,5 Millionen Männer und Frauen mit malignen Erkrankungen neu diagnostiziert, davon waren ca. zehn Prozent jünger als 45 Jahre. Berücksichtigt man die demographischen Entwicklungen in Industrieländern, so zeigt sich bereits am Beispiel Österreich, dass das Alter erstgebärender Mütter von durchschnittlich 24,1 Jahren 1984 auf 29,8 Jahre im Jahr 2007 gestiegen ist. Dieser Trend besteht jedoch nicht nur bei den Müttern, auch Väter werden älter. Das Durchschnittsalter der Väter ehelich geborener Kinder lag in Österreich im Jahr 2007 bei 34,1 Jahren, sieben Jahre zuvor betrug es noch 32,8 Jahre. Gleichzeitig stieg die Zahl der Väter im Alter von 35 bis 40 von ca. 11.400 im Jahr 2000 auf ca. 12.000 im Jahr 2007. Anhand der Angaben der Statistik Austria zeigte dieser Trend sich noch stärker bei Männern zwischen 40 und 45 Jahren, wo es zu einem signifikanten Anstieg kam. Auch bei noch älteren Männern setzte sich diese Entwicklung fort, lediglich bei den 20- bis 34-Jährigen waren die Vaterschaften rückläufig.

Die Problematik des Kinderwunsches ist somit für den Mann mit maligner Erkrankung – neben der Hoffnung auf bestmögliche Lebensqualität und Heilung – ein weiterer Aspekt, der berücksichtigt werden muss. Im Rahmen der ASCO-Guidelines wurde 2006 die Empfehlung gegeben, Betroffene bereits vor Therapiebeginn über potenzielle Auswirkungen der Therapie auf die Fertilität sowie Möglichkeiten zum Erhalt derselben hinzuweisen.

Kryokonservierung

Welche Optionen gibt es, um die Spermatogenese zu erhalten, bzw. bestehen Alternativen dazu? Abhängig von den erforderlichen Chemotherapeutika sowie deren Dosierung kann anhand verschiedener Studien das Risiko berechnet werden, durch die Therapie zu einer transienten Beeinträchtigung der Spermatogenese bis hin zur Azoospermie zu kommen. Weiters sind mittlerweile mehrere Substanzen bekannt, die meist zu einer persistenten Azoospermie führen. Ähnlich verhält es sich bei der Strahlentherapie, wobei aus einer testikulären Strahlendosis $>1,2\text{Gy}$ eine permanente Azoospermie resultiert.

Möglichkeiten zum Erhalt der Fertilität sind die Gewinnung von Samenzellen vor Chemo- und/oder Radiotherapie. Diese Möglichkeit anzubieten sollte vor der ersten Therapie nicht vergessen werden, da dies unter laufender Therapie nicht indiziert ist. Das Kryokonservieren von Spermien ist eine etablierte Methode und wurde 2004 durch eine Gesetzesänderung dahingehend patientenfreundlicher geregelt, dass mittlerweile die Bewahrung des Kryokonservats bis zum Lebensende gestattet ist.

Der Vorteil des Kryokonservats besteht darin, dass die Gewinnung durch Masturbation, Vibrostimulation oder Elektroejakulation zumeist erfolgreich ist. Andererseits überleben jedoch lediglich 50 Prozent der Spermien den Prozess des Kryokonservierens. Patienten mit Malignomen haben nun bekanntermaßen in vielen Fällen bereits beeinträchtigte Spermioogramme, sodass das Kryokonservieren zwar grundsätzlich möglich ist, der Outcome des Ejakulates jedoch so schlecht sein kann, dass es nicht sinnvoll ist, dieses einzufrieren. In diesen Fällen kann im Rahmen einer operativen Hodenbiopsie – einer sogenannten testikulären Spermienextraktion (TESE) – testikuläres Gewebe aus verschiedenen Stellen des Hodens gewonnen werden, das in weiterer Folge kryokonserviert wird. Grundsätzlich kann dies auch durch perkutane Punktion des Hodens und Spermaaspiration (PESA) erfolgen. Die Erfolgsraten der TESE sind je nach Zentrum unterschiedlich, wobei die Schwangerschaftsrate  Hanusch-Krankenhaus Wien in Kooperation mit dem Kinderwunschzentrum im Goldenen Kreuz bei 48 Prozent liegen. Wichtig hervorzuheben ist hierbei, dass die Methodik nur dann Sinn macht, wenn in Kooperation mit einem reproduktionsmedizinischen Zentrum bei diesen Patienten in weiterer Folge eine assistierte Reproduktion (IVF oder ICSI) durchgeführt wird. Eine intrauterine Insemination mit operativ gewonnenen Samenzellen ist nicht indiziert.

Experimentelle Methoden

Auch beim Kind und adoleszenten Mann wurden Berichte mit erfolgreichen Schwangerschaften nach Kryo-TESE publiziert. Somit sollte auch bei diesen seltenen Indikationen nicht auf den Erhalt der Fertilität vergessen werden. Die Kryokonservierung von Spermien und/oder testikulärem Gewebe ist die einzige wissenschaftlich nachgewiesene Methode, die beim männlichen onkologischen Patienten angeraten werden kann.

Möglichkeiten der Gonadenprotektion durch Hormontherapie mit GnRH-Analoga oder Testosteron unter Beeinflussung der hypothalamo-hypophysären-gonadalen Achse zur Protektion der Spermatogonien wurden experimentell untersucht, haben sich bis dato jedoch leider nicht durchgesetzt. Ähnlich steht es mit der Xenotransplantation (Übertragung von lebens- und funktionstüchtigen Zellen oder Zellverbänden zwischen verschiedenen Spezies) sowie In-vitro-Maturation von Spermien-Zellen. Hierzu gibt es einige positive Berichte, die vielleicht in Zukunft neue Optionen ermöglichen, derzeit aber im klinischen Alltag nicht zur Verfügung stehen.

Fazit

Leider gibt es auch heute noch immer keine sichere Methode, die Fertilität onkologischer Patienten zu sichern. Wie bei vielen Problemen in der Medizin ist auch bei dieser Fragestellung das frühe und offene „Counselling“ des Patienten bzw. der Eltern besonders wichtig, wobei derzeit die Kryokonservierung von Spermienzellen die einzig valide Methode zum Erhalt der Fertilität ist.



Univ.-Doz. Dr. Eugen Plas
Urologische Abteilung
Hanusch-Krankenhaus, Wien

Chemotherapie und Fertilität

VON UNIV.-PROF. DR. CHRISTIAN F. SINGER

Die Etablierung moderner Chemotherapieschemata hat die Überlebenschancen von Krebspatientinnen in den letzten Jahrzehnten deutlich gesteigert. Das verbesserte Gesamtüberleben hat allerdings gerade bei jüngeren Krebspatientinnen inzwischen dazu geführt, dass Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen, wie beispielsweise klimakterisches Syndrom und verminderte Fertilität, zunehmend klinische Bedeutung erlangen.

Chemotherapie und prämatüre Ovarialinsuffizienz

Die prämatüre Ovarialinsuffizienz („premature ovarian failure“) ist eine häufig beobachtete Folge einer Chemotherapiebehandlung. Sie ist durch Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche charakterisiert. Zusätzlich leiden viele Betroffene auch an Stimmungsschwankungen, Urogenitalatrophie, Dyspareunie oder Osteoporose.

Die Wahrscheinlichkeit, eine prämatüre Ovarialinsuffizienz zu entwickeln, hängt einerseits von Art und Dosierung des verabreichten Chemotherapeutikums ab, andererseits vom Alter der Patientin. Alkylierende Substanzen wie beispielsweise Cyclophosphamid oder Chlorambucil gelten als besonders toxisch, während Antimetabolite wie Methotrexat oder 5-Fluorouracil deutlich seltener zu einer bleibenden Ovarialinsuffizienz führen. Auch Platin-derivate und Anthrazykline sind nur mit einem mittleren Risiko verbunden. Taxane, aber auch in der Onkologie inzwischen zunehmend eingesetzte Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren sind in ihrem Risiko noch unzureichend untersucht. Dazu kommt, dass bei vielen Tumorentitäten in der Regel Kombinationschemotherapien eingesetzt werden, was die Abschätzung des Effektes auf die Fertilität meist zusätzlich erschwert.

Das Ovarialinsuffizienzrisiko muss in jedem Fall auch im Zusammenhang mit dem Alter gesehen werden: Während sechs Zyklen CMF beispielsweise bei unter 40-jährigen Brustkrebspatientinnen nur bei einem Drittel der Fälle zum Ausbleiben der Regelblutung und damit zu einer bleibenden Insuffizienz führen, sind bei Frauen über dem 40. Lebensjahr mehr als 80 Prozent betroffen. Allerdings erlaubt das Wiederauftreten von Regelblutungen innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer systemischen The-

rapie nur bedingt einen Rückschluss auf die Fruchtbarkeit. Hierzu sollte vielmehr eine Serumspiegelmessung des Anti-Müllerian-Hormons (AMH) herangezogen werden, die ein relativ gutes Maß für die ovarielle Reserve einer Frau darstellt.

Therapeutische Optionen

Es gibt inzwischen mehrere, wenngleich zum Teil noch als experimentell zu wertende Möglichkeiten des Fertilitätserhalts bei Frauen, die sich aufgrund einer malignen Erkrankung einer Chemotherapie unterziehen müssen.

Ovarialschutz durch GnRH-Analoga

Die Suppression der zyklischen Gonadotropinsekretion aus dem Hypothalamus durch GnRH-Agonisten führt zu einer konsekutiven Reduktion der ovariellen Steroidproduktion und soll eine temporäre „Ruhigstellung“ von Follikeln bewirken, welche dadurch der zytotoxischen Wirkung von Chemotherapeutika weniger zugänglich sind. Während diese Technik des Ovarialschutzes im Tierversuch und in einer prospektiv randomisierten Studie bei Patientinnen mit malignen Lymphomen durchaus erfolgreich war, konnte in der kürzlich publizierten prospektiv geführten „Zoladex Rescue of Ovarian Function (ZORO)“-Studie ein signifikanter ovarialprotektiver Effekt von GnRH bei Mammakarzinompatientinnen nicht gezeigt werden.

Prätherapeutische In-vitro-Fertilisation

In ausgewählten Fällen, bei denen mit einer Verabreichung einer systemischen Chemotherapie noch zugewartet werden kann, ist prinzipiell auch eine ovarielle Stimulation durch Gonadotropine und Tamoxifen möglich. Auch eine kurzzeitige Behandlung mit Aromatasehemmern führt zu einer Ovarialstimulation. Eine derartige antihormonelle Therapie sollte bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen zusätzlich auch noch einen antiproliferativen Effekt auf die Tumorzellproliferation ausüben, wenngleich hierzu noch klinische Daten fehlen. Die in der Folge per Punktion gewonnenen Eizellen können dann mit den Spermien des Partners befruchtet und die daraus entwickelten Embryonen für

die Dauer der Chemotherapie eingefroren werden. Diese Technik setzt in Österreich nach geltender Rechtslage jedoch das Vorhandensein eines Ehepartners voraus. Der Vollständigkeit halber sei auch noch die prinzipielle Möglichkeit einer Eizellspende genannt, die nach erfolgreicher Befruchtung und Kryokonservierung ebenfalls nach Beendigung der systemischen Therapie eingesetzt werden kann.

In-vitro-Maturation von unreifen Eizellen

Die In-vitro-Maturation stellt eine schonende Alternative zur sonst notwendigen hormonellen Stimulation dar. Dabei wird durch eine leichte Stimulation mit humanem Choriongonadotropin (hCG) eine vorzeitige Ovulation ausgelöst. Die durch Punktion gewonnenen, noch unreifen Oozyten werden im Reagenzglas „nachgereift“ und mittels konventioneller IVF befruchtet. Die daraus entstehenden Embryonen können dann kryokonserviert und zu einem späteren Zeitpunkt wieder eingesetzt werden. Falls eine Patientin zum Zeitpunkt der Punktion keinen Partner hat, können die gewonnenen Oozyten im Prinzip auch direkt kryokonserviert und zu einem späteren Zeitpunkt befruchtet und wieder eingesetzt werden. Dieses Verfahren gilt jedoch noch als experimentell und ist durch eine derzeit noch sehr niedrige Schwangerschaftsrate belastet.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die laparoskopische Entnahme von Ovarialgewebe ist eine gegenwärtig von vielen Zentren untersuchte Methode des Fertilitätserhaltes. Dabei wird vor Durchführung einer Chemotherapie ein Ovar teilentfernt, das so gewonnene Gewebe in kleine Gewebeportionen aufgeteilt und in einem besonders schonenden Verfahren kryokonserviert. Nach Abschluss der Chemotherapie kann das wieder aufgetaute Ovarialgewebe entweder orthotop in die Ovarialloge oder heterotop in den besser zugänglichen Unterarm reimplantiert werden. Während die Reimplantation bei den bislang publizierten Berichten durchaus zu einer Wiederaufnahme der endokrinen Ovarialfunktion führte, sind erfolgreiche Schwangerschaften weiterhin auf Einzelfallberichte beschränkt.

Schwangerschaft und Brustkrebsprognose

Trotz aller fertilitätserhaltenden Maßnahmen ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Schwangerschaft nach einer Krebserkrankung weiterhin gering. Nicht zuletzt auch deswegen gibt es bislang kaum Untersuchungen, was die Sicherheit einer Schwangerschaft nach Krebserkrankungen angeht. Die meisten Daten hierzu liegen beim Mammakarzinom vor. Keine der bislang vorliegenden retrospektiven Studien konnte einen ungünstigen Effekt der Schwangerschaft auf das krankheitsfreie bzw. das Gesamtüberleben nachweisen. Im Gegenteil, einige Untersuchungen zeigten, dass jene Frauen, die sich nach einer abgeschlossenen Brustkrebstherapie zu einer Schwangerschaft entschlossen hatten, sogar eine günstigere Prognose aufwiesen. Allerdings kann hier nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen mit

einer günstigen Prognose sich eher dazu entschieden haben, schwanger zu werden („Healthy Mother Effect“). Auch die Frage nach dem „optimalen“ Zeitpunkt einer Schwangerschaft nach Krebserkrankungen wird weiterhin kontroversiell diskutiert. Einig ist man sich lediglich darin, dass das bei verschiedenen Krebsarten erhöhte Rezidivrisiko in den ersten Jahren nach der Ersterkrankung gegen die mit zunehmendem Alter abnehmende Fruchtbarkeit abgewogen werden muss und stets eine höchst individuelle Entscheidung darstellt.

Zusammenfassung

Der zunehmende Einsatz von Chemotherapeutika hat zu einem verbesserten Überleben, bei Frauen im reproduktiven Alter, aber auch zu einer Zunahme von fertilitätsassoziierten Nebenwirkungen geführt. Eine Reihe von Methoden ermöglicht jedoch zunehmend auch chemotherapierten Frauen, ihrem Kinderwunsch nachzukommen, wenngleich die meisten dieser Techniken noch als experimentell zu werten sind. Aus diesem Grund sollten fertilitätserhaltende Methoden bei onkologischen Patientinnen bis auf Weiteres nur von jenen Zentren angeboten werden, die über die notwendigen infrastrukturellen Möglichkeiten verfügen und entsprechende Erfahrung aufweisen können.

Factbox

Da sich die Überlebenschancen von Krebspatientinnen durch moderne Therapiestrategien stetig verbessern, wird der onkologisch tätige Arzt gerade bei jungen Frauen zunehmend auch mit den Nebenwirkung von Krebsmedikamenten konfrontiert. Inzwischen existieren eine Reihe von Strategien, die eine erfolgreiche Fertilitätsprotektion gewährleisten sollen. Im Hinblick auf den zum Teil noch experimentellen Charakter einiger Techniken ist eine individuelle Abschätzung von Nutzen und Risiko für die Patientin und eine ausführliche Auseinandersetzung mit den technischen Aspekten der einzelnen Maßnahmen von essenzieller Bedeutung.



*Univ.-Prof. Dr. Christian F. Singer
Arbeitsgruppe Senologie
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien*

Ovarschutz während der Chemotherapie

VON UNIV.-PROF. DR. EDGAR PETRU

Immerhin zwölf Prozent aller Brustkrebskrankungen treten bei Patientinnen vor dem 35. Lebensjahr auf. Deshalb stellen der Fertilitätserhalt und/oder die Planung einer Schwangerschaft nach Abschluss der zytotoxischen Therapie aus ethischer, onkologischer und psychologischer Sicht besonders relevante Themen dar. Neben der mehrmonatigen Exposition gegenüber Zytostatika benötigt eine relevante Anzahl von Patientinnen auch eine sequenzielle, langjährige, antihormonelle Therapie. Schon deshalb müssen auch besonders junge Patientinnen bei Diagnosestellung ihre Schwangerschaft oft über viele Jahre auf einen Zeitpunkt verschieben. Zudem ist ohnehin die Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden bereits reduziert.

Brustkrebs bei jungen Patientinnen

Patientinnen vor dem 35. Lebensjahr weisen per se eine schlechtere Prognose als ältere Patientinnen auf (Petru et al. 2009). Die Ovarien können viable Tumorzellen beherbergen. Prämenopausale Patientinnen weisen eine höhere Prävalenz für eine BRCA-Genmutation auf als ältere. Wenn die Ovarien belassen werden, kann das Ovarialkarzinomrisiko deutlich erhöht sein.

Chemotherapie und Ovarialfunktion

Zur Zeit der Geburt beträgt die Anzahl der Primordialfollikel ca. eine Million, während der Pubertät ca. 400.000 und mit 40 Jahren ca. 70.000. Wird eine systemische Therapie angewendet, ist der physiologische Prozess der Reduktion der Primordialfollikel beschleunigt. Wie sehr, das hängt vom Behandlungsschema, der Dosis und der Dauer der Therapie ab. Die Reduktion der Primordialfollikel ist nicht an das individuelle Alter und nicht an den Zyklus gebunden. So kommt es in der Pubertät zu einem im späteren Alter vergleichbaren Verlust an Primordialfollikeln. Alkylierende Substanzen wie Cyclophosphamid sind am stärksten gonadotoxisch (Lee et al. 2006). Meist werden Kombinations-schemata verwendet. Deshalb treten häufig additive oder potenzierende Effekte auf.

Tamoxifen und Aromatasehemmer weisen nur einen marginalen Effekt auf die ovarielle Reserve auf. Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) sind nicht gonadotoxisch. Wenig ist über eine potenzielle Gonadotoxizität neuer zielgerichtete Therapien wie Antikörpern gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR), den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) oder kleinen Molekülen wie Tyrosinkinaseinhibitoren bekannt. Trastuzumab scheint keinen Einfluss auf die Amenorrhörate aufzuweisen (Lee et al. 2006).

Potenzielle Protektion mit GnRH-Analoga

Ein Hauptsymptom von Ovarialinsuffizienz ist die Amenorrhö, das Ausbleiben der Menstruation, wenn nicht Steroidhormone verabreicht werden. Ein normaler Menstruationszyklus nach Chemo- und/oder antihormoneller Therapie schließt eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz nicht aus.

Die Herabregulation der Gonadotropinsekretion mittels GnRH behindert die Follikelreifung, was zur Atresie derselben führt. Die Rekrutierung präantraler Follikel in den proliferierenden Pool wird behindert. So werden die Ovarien durch die Unterdrückung von Mitosen vor Chemotherapie geschützt. Allerdings können die Ergebnisse von Tierexperimenten nicht unbedingt auf die Humansituation übertragen werden.

Vier randomisierte Studien (siehe Tabelle) haben bisher einen möglichen protektiven Effekt von GnRH-Analoga auf die Ovarialfunktion untersucht (Badaway et al. 2009, Del Maestro et al. 2010, Gerber et al. 2009, Sverrisdottir et al. 2009).

Das Alter der Patientinnenkollektive war inkonsistent, was wahrscheinlich Ursache für die unterschiedlichen Studienresultate war. Die Dauer der Ovarialblockade betrug sechs bis 24 Monate. Nach potenziell fertilitätserhaltender Therapie ist eine Schwangerschaft bzw. Geburt der stärkste Endpunkt. Bei zwei der vier beschriebenen Studien wurden keine frühen Schwangerschaftsraten inkludiert. Außerdem ist die mögliche (negative) Beeinflussung der Prognose des Mammakarzinoms durch GnRH-Analoga nicht ausgeschlossen. Nur eine der vier beschriebenen Studien hat diesen Endpunkt beschrieben. Alle Berichte über die parallele Verabreichung von Chemotherapie und GnRH-Analoga sollten auch frühe Rezidivraten beinhalten, da Interferenzen von Chemotherapie und Antihormontherapie auf der Ebene der Hormonrezeptoren auftreten könnten.

Wegen der inkonsistenten Resultate kann die begleitende Verabreichung von GnRH-Analoga mit zytostatischer Therapie derzeit nur als experimentell angesehen und nicht empfohlen werden.

Ovulationshemmer zur Ovarialprotektion

Diese Methode der Ruhigstellung hat sich bei hämatologischen Neoplasien bewährt, ist jedoch beim Mammakarzinom wegen dessen (häufiger) Hormonabhängigkeit kontraindiziert.



Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru

Klinische Abteilung für Gynäkologie

Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Graz

→ Ergebnisse aus vier randomisierten Studien mit Gonadotropin-Releasing Hormon Analogon* zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie bei nicht metastasiertem Mammakarzinom

	Gerber et al. 2009 (ZORO)	Badaway et al. 2009	Sverrisdottir et al. 2009 (ZIPP)	Del Maestro et al. 2010
n	63	80	197	281
Alter, Jahre (median)	<46 (35)	<40 (30)	29 bis 54 (45)	18 bis 45 (39)
Hormonrezeptor- status	negativ	nicht beschrieben	In 68% der Fälle positiv	negativ oder positiv
Art der adjuvanten Chemotherapie	6 x Anthrazyklin plus Taxane	6 x FAC**	6 x CMF	Sechs Zyklen FEC oder EC, AC; FEC oder EC gefolgt von einem Taxan; A oder E gefolgt von CMF; alle Schemata bei HR-Positivität von Tamoxifen gefolgt
Behandlung mit dem GnRH-Analogon	Start wenigstens zwei Wochen vor Beginn der CT bis zum Ende der CT	Start zwei Wochen vor Beginn der CT bis zum Ende der CT	Start parallel zu CMF für insgesamt zwei Jahre	Start parallel zur CT bis zum Ende der CT
Primäres Studienziel	Ovarialfunktion sechs Monate nach Ende der CT	Neuerliche Menstruati- onsblutung und sponta- ne Ovulation, FSH und LH-Werte sechs Monate nach Ende der CT	Spontane Menstruation ein Jahr nach Komplet- tierung der Antihormon- therapie	Inzidenz postmenopau- saler Konzentrationen von FSH und Östradiol (E2) und keine Menopau- se ein Jahr nach Ende der Chemotherapie
Beobachtete Schwangerschaften	Vier (zwei in der Gose- relin- und zwei in der Kontrollgruppe)	Keine berichtet	Keine berichtet	Keine berichtet
Toxizität	Keine vermehrte häma- tologische oder nicht hämatologische Aktivi- tät	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
Hauptergebnis der Studie	Keine Ovarialprotektion durch Goserelin	Signifikante Protektion der Ovarialfunktion durch Goserelin	Signifikante Protektion der Ovarialfunktion durch Goserelin	Wiederaufnahme der Menstruation und/oder prämenopausal E2-Kon- zentration signifikant durch Triptorelin erhöht
Frühe Rezidive	Ein tumorbedingter Todesfall. Ein tumor- bezogener Todesfall binnen sechs Monaten nach Ende der CT	Keine berichtet	Keine berichtet	Keine berichtet

* Goserelin 3,6mg s.c. oder Triptorelin s.c. monatlich

**Das publizierte Schema mit einer Doxorubicin-Dosis von 500mg/m² i.v. und einem Intervall von sechs bis acht Wochen zwischen den Behandlungen entspricht dem internationalen Therapiestandard.

A = Adriamycin, C = Cyclophosphamid, CT = Chemotherapie, E = Epirubicin, E2 = Östrogene, F = 5-Fluorouracil, FSH = Follikelstimulierendes Hormon, HR = Hormonrezeptor, LH = Luteinisierendes Hormon, M = Methotrexat

Methoden des Fertilitätserhalts bei onkologischen Patientinnen

VON DR. STEPHANIE ZIEHR

Aufgrund stetig optimierter onkologischer Therapieregime liegt die Überlebensrate für viele maligne Erkrankungen junger Erwachsener bei 80 bis 90 Prozent. Lebensqualität und auch die Erfüllung des Kinderwunsches nach erfolgreich behandelter onkologischer Therapie spielen somit eine immer größere Rolle. Dies fordert von Onkologen und Reproduktionsmedizinern eine ausführliche, interdisziplinäre Aufklärung über die Möglichkeiten des Fertilitätserhalts vor Beginn einer gonadotoxischen Therapie.

Methoden des Fertilitätserhalts

Die Kryokonservierung von Spermien als fertilitätserhaltende Maßnahme beim Mann ist seit vielen Jahren etabliert. Die Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion bei der Frau lassen sich in medikamentöse und invasive sowie in etablierte und experimentelle Methoden (Tab. 1) unterteilen, auf die im Folgenden ausführlich eingegangen wird.

GnRH-Analoga

Durch die Gabe eines GnRH-Analogons vor Beginn einer gonadotoxischen Therapie wird der Eierstock in einen Ruhezustand versetzt, der mit dem präpubertären Zustand vergleichbar ist. Nach anfänglichem „Flare-up“ kommt es etwa sieben bis 14 Tage nach Verabreichung des GnRH-Analogons zur Down-Regulation der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse, zur Reduktion der Ausschüttung der Gonadotropine FSH und LH und damit zum Erliegen der Follikelentwicklung im Ovar. Vor allem die im Wachstum befindlichen Follikel sind gefährdet, durch die Chemotherapie zerstört zu werden. Sollte die Chemotherapie unmittelbar nach Gabe eines GnRH-Analogons begonnen werden müssen, ist die zusätzliche Gabe eines GnRH-Antagonisten oder eines oralen Kontrazeptivums möglich, um den „Flare-up“-Effekt zu unterdrücken. Hierzu gibt es jedoch noch keine ausreichenden Studien.

Die Therapie mit GnRH-Analoga sollte während der gesamten Zeit der Chemotherapie fortgeführt werden. Sie kann, sofern von onkologischer Seite vertretbar, mit einem oralen Kontrazeptivum als „Add-back“-Therapie zur Vermeidung von Ausfallserscheinungen und zur sicheren Kontrazeption während der gonadotoxischen Therapie kombiniert werden.

Der Effekt der Therapie mit GnRH-Analoga zur Fertilitätsprotektion wird in der Literatur zum Teil kontrovers diskutiert. Dennoch scheint es durch die Minderperfusion des unstimulierten Ovars und die Blockade der Follikelreifung zu einem Schutz gerade der Primordialfollikel zu kommen.

Der Vorteil der GnRH-Analoga besteht darin, dass keinerlei Zeitverzögerung für den Beginn einer Chemotherapie erforderlich wird und man, außer beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom, von keiner Beeinflussung der Effektivität der Chemotherapie ausgehen muss.

Transposition der Ovarien

Ist eine Bestrahlung im kleinen Becken geplant, kann durch die Verlagerung der Ovarien nach kranial, optimalerweise unterhalb des Zwerchfells, die ovarielle Strahlenbelastung deutlich reduziert werden. Postoperative Risiken stellen die ovarielle Ischämie und die Entwicklung von Ovarialzysten dar. Zudem ist nach Transposition ein spontaner Eintritt einer Schwangerschaft meist nicht mehr möglich, da die anatomische Verbindung zwischen Tube und Ovar unterbrochen wird. Hier ist anschließend eine Rückverlagerung der Ovarien in die Fossa ovarica und/oder eine assistierte Reproduktion notwendig (siehe unten).

Assistierte Reproduktionstechniken (ART)

Die weltweit etablierte Methode zum Fertilitätserhalt ist die Kryokonservierung von Embryonen nach Durchführung einer künstlichen Befruchtung. Nach hormoneller Stimulation der Eierstöcke mit anschließender Gewinnung von Oozyten mittels transvaginaler Follikelpunktion erfolgt die Fertilisierung entweder mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI). Die daraus resultierenden Embryonen werden anschließend kryokonserviert. Voraussetzung für diese Maßnahme der Fertilitätsprotektion ist eine feste Partnerschaft und die Option vonseiten der onkologischen Kollegen, die Chemotherapie um etwa zwei Wochen zu verschieben. Die Zyklusphase für den Beginn der Stimulationstherapie spielt unter diesen Umständen keine Rolle, da gezeigt werden konnte, dass sich die Qualität der Eizellen nach Stimulation in der Lutealphase nicht von der in der Follikelphase unterscheidet. Für Patientinnen mit Mammakarzinom wird die hormonelle Stimulation mit supranormalen Estradiolwerten als kritisch angesehen. Hier besteht jedoch die Möglichkeit, zusätzlich einen Aromatasehemmer zu verabreichen und somit die Estradiolkonzentration unter Stimulation zu senken. Diese Vorgehensweise scheint die Oozytenqualität nicht zu beeinflussen.

Sollte keine feste Partnerschaft bestehen, kann die Kryokonservierung von reifen, unfertilisierten Oozyten vorgenommen werden. Dies ist eine gängige Maßnahme, die jedoch das Risiko mit sich bringt, dass die Eizellen das Auftauen nicht überstehen.

An zunehmender Bedeutung gewinnt die In-vitro-Maturation (IVM) unreifer Oozyten mit anschließender Kryokonservierung. Hierbei handelt es sich jedoch noch um eine rein experimentelle Methode, die oftmals in Kombination mit der Kryokonservierung von Ovarialgewebe angeboten wird. Die Patientinnen benötigen für die IVM keine hochdosierte ovarielle Stimulation, und der Zeitraum zwischen Oozytengewinnung und Beginn der onkologischen Therapie ist wesentlich kürzer (fünf bis sieben Tage). Außerdem stellt diese Methode der Fertilitätsprotektion eine der wenigen Möglichkeiten dar, die bei jungen Mädchen vor Eintritt der Menarche angeboten werden könnte.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Eine weitere experimentelle, fertilitätsprotektive Maßnahme ist die laparoskopische Entnahme von Ovarialgewebe mit anschließender Kryokonservierung des Gewebes. Sollte nach Abschluss der onkologischen Therapie eine prämatüre Ovarialinsuffizienz vorliegen, besteht die Möglichkeit, eine Retransplantation des Gewebes vorzunehmen und somit die Ovarialfunktion wieder herzustellen. In der Literatur wird aktuell von 13 Lebendgeburten nach Retransplantation von Ovarialgewebe berichtet. Ein Risiko dieser Maßnahme ist die Rückübertragung von Tumorzellen, über das die Patientinnen ausführlich aufgeklärt werden müssen. Bei systemischen Erkrankungen vom Charakter der Leukämie kann die Kryokonservierung von Ovarialgewebe unter der Voraussetzung, dass in absehbarer Zeit In-vitro-Kulturverfahren für die Ex-vivo-Reifung der Follikel etabliert werden kön-

nen, empfohlen werden. Bei Patientinnen mit einem Lymphom hingegen stellt die Kryokonservierung von Ovarialgewebe eine sichere Option dar.

Durch die zyklusunabhängige, minimalinvasive Entnahme von Ovarialgewebe ist keine Verschiebung der onkologischen Therapie notwendig, was einen wesentlichen Vorteil dieser Maßnahme darstellt.

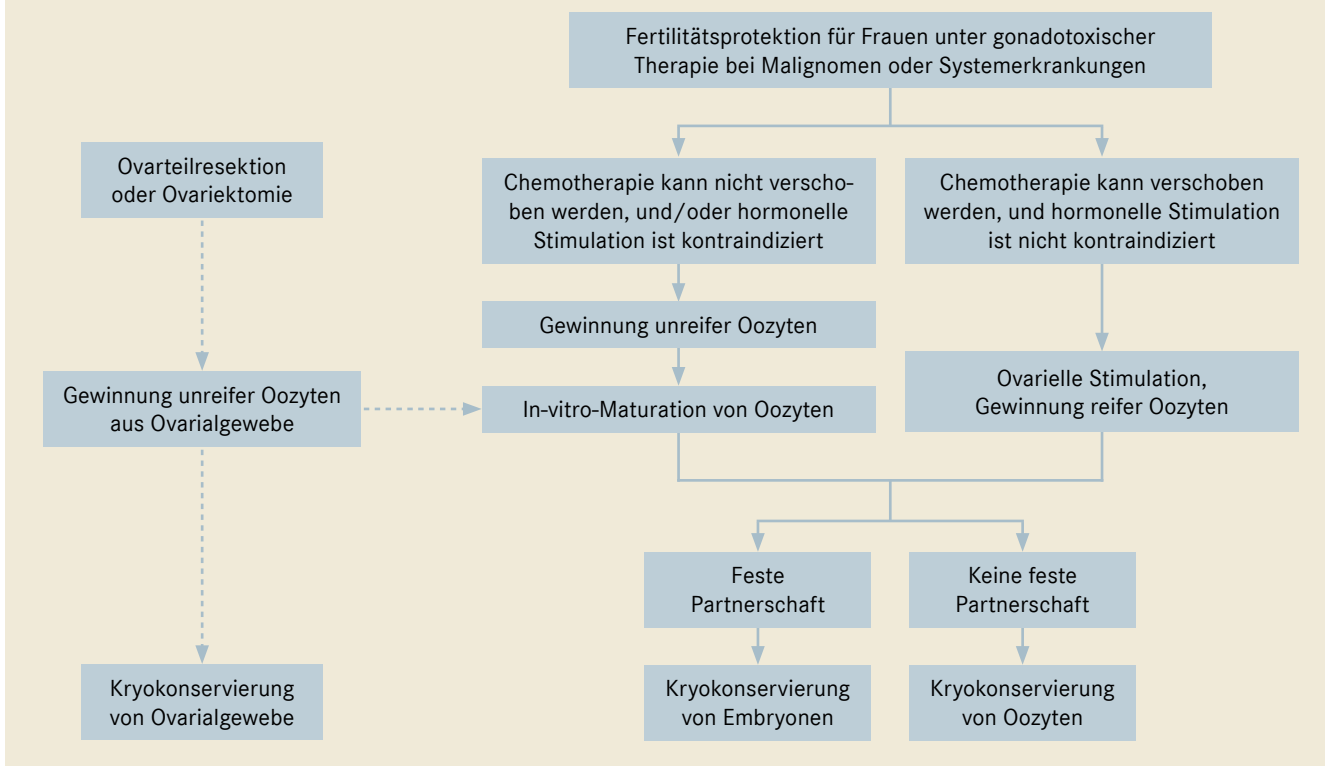
Kombination fertilitätserhaltender Maßnahmen

Aufgrund der Vielfalt an Grunderkrankungen, Prognosen und sozialen Faktoren, die in die Beratung mit einfließen, ist ein schematisiertes Vorgehen nicht sinnvoll. Daher empfiehlt sich oft eine Kombination der oben erwähnten Möglichkeiten zum Fertilitätserhalt, um eine höhere Effektivität zu erreichen. Die Gabe von GnRH-Analoga lässt sich, außer bei hormonabhängigen Tumoren, unproblematisch mit der Entnahme von Ovarialgewebe und der hormonellen Stimulation kombinieren. Sollte man eine hormonelle Stimulation und die Kryokonservierung von Ovarialgewebe planen, hat zunächst die Gewebeentnahme und im Anschluss die hormonelle Stimulation zu erfolgen, da andernfalls höhere Risiken für den operativen Eingriff bestehen.

Im Falle einer Ovarialgewebeentnahme zur anschließenden Kryokonservierung bietet sich die Kombination mit der In-vitro-Maturation von unreifen Oozyten an. Diese lösen sich teils bei der Präparation selbst aus dem ovariellen Kortex oder können, sofern Follikel sichtbar sind, aus dem Kortex abpunktiert werden.

➔ Algorithmus der Fertilitätsprotektion

Quelle: modifiziert nach Chian et al. 2009



Eine Übersicht über die Kombinationsmöglichkeiten der Fertilitätsprotektion zeigt der hier abgebildete Algorithmus, nach dem wir auch an der Innsbrucker Klinik vorgehen (Abb.2).

Zusammenfassung

Die Fortschritte in der Therapie maligner Erkrankungen und der Reproduktionsmedizin machen es vielen Patienten möglich, auch nach zytotoxischer Therapie ihre Familienplanung zu verwirklichen. Hierfür ist eine ausführliche Aufklärung über die negativen Auswirkungen einer Chemotherapie auf die Fertilität und über die Möglichkeiten von fertilitätserhaltenden Maßnahmen unabdingbar. Innerhalb weniger Tage bis maximal innerhalb von zwei Wochen können diese Maßnahmen

einzelnen oder in Kombination, meist ohne relevante Zeitverschiebung in Bezug auf den Beginn der Chemotherapie, durchgeführt werden.

Das deutschsprachige Netzwerk FertiPROTEKT ist ein Zusammenschluss von universitären und niedergelassenen Zentren, die sich eingehend mit der Fertilitätsprotektion beschäftigen. Hier werden länderübergreifend Beratungsstandards für den Fertilitätserhalt von Patientinnen erarbeitet und evaluiert.



Dr. Stephanie C. Ziehr

*Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Department Frauenheilkunde
Medizinische Universität Innsbruck*

Schwangerschaftsverlauf während und nach Chemotherapie

VON UNIV.-PROF. DR. MICHAEL HUBALEK

Die Behandlung von Krebserkrankungen wird zunehmend effektiver. Aggressive Chemotherapie-Schemata und Radiotherapien und/oder Knochenmarktransplantation führten zu einer Steigerung der Heilungsrate gerade bei jungen Patientinnen und Patienten. Im Jahr 2010 war pro 250 Menschen in der Erwachsenenpopulation (USA) ein Überlebender einer Krebserkrankung. In Europa (GB) hat 2010 eine von 715 Frauen eine Krebserkrankung überlebt. Die Zehn-Jahres-Überlebensrate für Kinder und Heranwachsende unter 15 Jahre beträgt derzeit in Österreich etwa 66 Prozent.

Eine Vielzahl der Kinder und jungen Frauen werden somit neoadjuvant oder adjuvant mit aggressiven Chemotherapie-Schemata behandelt. Schwangerschaften bei Frauen, die einmal an Krebs erkrankt waren, sind sehr individuell zu betreuen, weil sich die einzelnen Therapien, denen sich die Frauen im Lauf der Erkrankung unterzogen haben, oft gar nicht vergleichen lassen. Wichtig ist, dass die Thematik nicht nur eine medizinische, sondern auch und vor allem eine soziale Komponente hat, auf die der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin unbedingt eingehen sollte. Ist die Patientin durch ihre Krebserkrankung beeinträchtigt? Muss man mit einem Wiederauftreten des Karzinoms rechnen – nach der Schwangerschaft oder gar währenddessen? Wer betreut das Kind, wenn die Mutter erneut erkrankt?

Als Richtlinie gilt aber, dass nach einer Krebserkrankung bis zur Schwangerschaft zumindest der Zeitraum abgewartet werden sollte, in der die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv am höchsten ist. Beim Mammakarzinom etwa sind das die ersten zwei Jahre nach Therapieende. Durch die medizinische und demographi-

sche Entwicklung kommt es allerdings auch zunehmend zur Diagnose von malignen Erkrankungen während der Schwangerschaft. Diese Situation stellt ebenfalls eine ganz besondere Herausforderung an das interdisziplinäre behandelnde Team dar.

Schwangerschaften nach Krebserkrankung

Ist eine Schwangerschaft eingetreten, so ist bei einer Frau mit einer Krebserkrankung in der Anamnese nicht mit größeren Komplikationen zu rechnen als bei jeder anderen Schwangeren. Allerdings bedürfen diese Frauen nicht nur einer Betreuung ihrer Schwangerschaft, sondern auch der Betreuung aus dem Fachgebiet, in dem der Tumor angesiedelt war.

Betreuung während der Schwangerschaft

Zwei- bis dreimal sollte die Frau während der Schwangerschaft den entsprechenden Facharzt konsultieren. Krebserkrankungen, die im Kindes- und Jugendalter stattgefunden haben, spielen bei Schwangerschaften, die Jahrzehnte später eintreten, im Allgemeinen keine Rolle mehr. Dennoch ist es auch für diese Frauen ratsam, vor einer geplanten Schwangerschaft noch einmal den Spezialisten aufzusuchen und eine Stellungnahme bzw. Beratung einzuholen. Er wird am besten individuell beurteilen können, ob die frühere Krebserkrankung und -therapie zu Problemen führen könnten.

Schwangerschaftsverlauf

Aufgrund der Tatsache, dass die Überlebensrate von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen in den letzten

Jahren dramatisch gestiegen ist, ist der Kliniker häufiger mit der Frage konfrontiert, welche Konsequenzen eine Schwangerschaft bei Mutter und Kind haben könnte. Da Chemotherapeutika potenzielle mutagene Aktivität haben können, ist zumindest theoretisch mit einer höheren Anzahl von fetalen Fehlbildungen, einem erhöhten Risiko von Krebserkrankungen und möglichen chromosomalen Defekten bei Kindern von behandelten Frauen zu rechnen. In den frühen Untersuchungen zu dieser Fragestellung aus den 80er Jahren zeigte sich bei den Kindern von ehemaligen Krebserkrankten ein erhöhtes Risiko für geringes Geburtsgewicht, perinatale Mortalität und andere Komplikationen. Allerdings sah man diese Probleme hauptsächlich bei Patientinnen nach stattgefundener transabdomineller Strahlentherapie. Daraus wurde die Hypothese erstellt, dass es durch eine Strahlentherapie zu einer veränderten uterinen Durchblutungssituation gekommen sein könnte. Wichtiger ist jedoch die Frage, ob kindliche Fehlbildungen oder chromosomale Abnormalitäten nach zytotoxischer Therapie erhöht sind. Die Datenlage für Frauen nach Chemotherapie wegen einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) gibt diesbezüglich wichtige Aufschlüsse: In keiner einzigen Untersuchung konnte eine Erhöhung von kindlichen Fehlbildungen festgestellt werden. Ebenso wenig führte eine Zytostatikatherapie im Kindesalter im späteren Leben zu einem höheren Risiko, ein Kind mit chromosomalen oder Einzelgen-Aberrationen zu gebären. Für Männer konnte ebenfalls kein erhöhtes Risiko erkannt werden. Zusammenfassend kann anhand

der derzeitigen Datenlage geschlussfolgert werden, dass die kindliche Fehlbildungsrate im Rahmen einer Schwangerschaft nach erfolgreicher chemotherapeutischer Behandlung einer malignen Erkrankung nicht über dem etwa drei- bis vierprozentigen Fehlbildungsrisiko innerhalb der unbehandelten Bevölkerung liegt.

Sicherheit einer Schwangerschaft nach Krebs

Insbesondere bezüglich Brustkrebs stellt sich diese Frage immer öfter. In Bezug auf das Mammakarzinom wurden einige retrospektive Erhebungen durchgeführt, um Aussagen über etwaige Auswirkungen einer Schwangerschaft auf die Prognose treffen zu können. Interessanterweise haben Frauen, die nach einer Chemotherapie infolge eines Mammakarzinoms schwanger werden, sogar unter Umständen eine günstigere Prognose als Brustkrebspatientinnen ohne nachfolgende Schwangerschaft („Healthy Mother Effect“). Dahinter steht die Annahme, dass sehr wahrscheinlich nur die Frauen schwanger werden, die „gesünder“ sind, und nicht die, bei denen zur Zeit der Erhebung bereits ein Rezidiv oder eine Metastasierung eingetreten war. Eine rezente systematische Analyse von 14 Studien aus den Jahren 1970 bis 2009 hat insgesamt 1.417 Frauen ausgewertet, die nach einer Brustkrebstherapie schwanger wurden. Demnach haben Patientinnen, die nach der Krebsdiagnose schwanger wurden, ein um 42 Prozent geringeres Risiko, an der Krankheit zu sterben, als Brustkrebspatientinnen, die nach einer erfolgreichen Therapie keine Kinder bekommen. Viele Frauen geben nach ei-

➔ Chemotherapie während der Schwangerschaft am Beispiel von Patientinnen mit Mammakarzinom: keine signifikante Erhöhung der Fehlbildungsrate

Tabelle 1

	n	CT-Schema	SSW bei 1. CT (median)	SSW zum Zeitpunkt der Geburt (median)	Geburtsgewicht	Kongenitale Fehlbildungen
Cardonick et al. 2010	130	AC (69%), FAC, FEC, A-Monotherapie, V-Monotherapie Taxane in elf Fällen	2,4±5,4 Wo*	35,8±1,9 Wo*	2.836±1.075g*	Vier Fälle (3,8%) - Pylorusstenose - asymptotische Fistel der Arteria pulmonalis - Holoprosencephalopathie - Talipes und Hämangiom
Hahn et al. 2006	57	FAC	23. Wo (11–34)	37. Wo (29–42)	2.890g (1.389–3.977g)	Drei Fälle (5,3%) - Down-Syndrom - Ureterreflux - Talipes
Peccatori et al. 2009	20	Wöchentlich E 35mg/m ²	19. Wo (16–30)	35. Wo (28–40)	Nicht publiziert	Ein Fall (5%) - Polyzystische Nieren
Azim et al. 2008	26	Anthrazykline-basiert (E=23, A=3)	Alle Patientinnen im 2. Trimenon	35. Wo (28–40)	Nicht publiziert	Ein Fall (3,8%) - Polyzystische Nieren
Ring et al. 2005	28	AC (n=11), EC (n=5), CMF(n=12)	20. Wo (15–33)	37. Wo (30–40)	3.000g (1.400–3.500g)	Keine

*Mittelwert

A=Adriamycin, C=Cyclophosphamid, CT=Chemotherapie, E=Epirubicin, F=5-Fluorouracil, M=Methotrexat, V=Vinorelbine

ner Brustkrebserkrankung ihren Kinderwunsch auf, oft auf Anraten ihres Arztes. Allerdings zeigen diese Ergebnisse klar, dass dies unnötig ist. Analysiert werden muss noch, zu welchem Zeitpunkt nach einer Therapie eine Schwangerschaft besonders günstig ist.

Chemotherapie während einer Schwangerschaft

Während einer von etwa 1.000 Schwangerschaften wird zusätzlich ein Malignom diagnostiziert. Die häufigsten Krebsarten bei schwangeren Frauen sind Brustkrebs, Schilddrüsenkrebs, Hodgkin-Lymphome und Eierstockkrebs. Nach epidemiologischen Studien werden etwa zwei Prozent Brustkrebsfälle zwischen dem 20. und 34. Lebensjahr und elf Prozent zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr diagnostiziert. Somit stellt das Mammakarzinom derzeit die häufigste Indikation für eine chemotherapeutische Behandlung in der Schwangerschaft dar. Obwohl die medikamentöse Behandlung der bösartigen Erkrankung eine potenziell lebensrettende Maßnahme für die Mutter darstellt, kann sie für den Fetus doch erhebliche Komplikationen in sich bergen.

Praktisch alle Chemotherapeutika sind plazentagängig und gelangen zum Fetus: Mögliche Komplikationen für den Fetus leiten sich vor allem aus dem eingesetzten Zytostatikum, der verabreichten Dosis und daraus ab, in welchem Trimenon die Systemtherapie zur Anwendung kommt. Die Therapie eines Malignoms in der Schwangerschaft sollte sich trotzdem so nah wie möglich an die Therapieempfehlungen bei Patientinnen ohne gleichzeitige Schwangerschaft anlehnen. Allerdings ist in jedem einzelnen Fall die mütterliche Prognose gegenüber dem kindlichen Risiko bei einer Chemotherapie bzw. einer eventuell frühzeitigen Geburt – aufgrund von krankheits- oder therapiebedingten Komplikationen – abzuwägen. Die Prognose von Patientinnen unter einer Therapie mit Anthrazyklinen ist insbesondere auch von der Primärdiagnose des Malignoms abhängig. So ist die Rate an intrauterinem Fruchttod bei Leukämien deutlich höher, da hier häufiger als beim Mammakarzinom eine Tumorprogression

mit dem karzinombedingten Tod der Patientin auftritt. Ab einer Doxorubicin-Einzeldosis von $>70 \text{ mg/m}^2$ sind vermehrt fetale Komplikationen zu erwarten. Eine Monotherapie mit Anthrazyklinen weist eine deutlich günstigere Prognose auf als eine Kombinationstherapie mit dem Alkylans Cyclophosphamid (Tab.1). Die meisten (Langzeit-)Daten über mögliche negative Auswirkungen für das Kind durch eine Chemotherapie stammen von Lymphom- und Leukämiepatientinnen. Grundsätzlich hängt das Schädigungspotenzial von der Substanz und dem Zeitpunkt der Applikation ab. Im ersten Schwangerschaftsdrittel steigt das Fehlbildungsrisiko auf zehn bis 20 Prozent, sinkt aber danach wieder auf 1,2 Prozent ab. Jedoch sind während einer Chemotherapie Wachstumsverzögerungen und Blutbildveränderungen bei Kindern beschrieben worden. Methotrexat kann zu Fehlbildungen führen, vor allem im ersten Trimenon, wenngleich bei Applikation im ersten Schwangerschaftsdrittel gesunde Kinder zur Welt kamen. Die Grenzdosis scheint hier bei 10mg zu liegen. Andere Substanzen dieser Klasse wie 5-Fluorouracil scheinen keine Fehlbildungen zu verursachen.

Anthrazykline und Alkylanzien (Adriamycin und Cyclophosphamid) können jenseits des ersten Trimenons verabreicht werden, in der Regel ohne nachteilige Auswirkungen auf das Ungeborene (siehe auch Tab. 2). Zum Einsatz der Taxane gibt es zahlreiche Fallberichte, die in keinem der Fälle über nachteilige Folgen für das Kind berichten. Da die Plazenta über potente Mechanismen verfügt, um Medikamente wieder auszuschleusen (u.a. das P-Glykoprotein oder das BCRP), können tubulinbindende Zytostatika wie die Taxane und Vinkaalkaloide auch während der Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon gefahrlos appliziert werden. Trastuzumab kann im Primatenmodell die Plazentaschranke passieren, es konnten aber keine Veränderungen bei Affenkindern beobachtet werden. Bisher sind insgesamt zehn Fallberichte publiziert worden, bei denen eine adjuvante oder palliative Behandlung während der Schwangerschaft erfolgte. Insgesamt wurden ein Todesfall infolge einer

→ Chemotherapeutika und monoklonale Antikörper während der Schwangerschaft Tabelle 2

Zeitpunkt	Substanz	Fetales Risiko
1. Trimenon	Doxorubicin	71% normaler Ausgang der Schwangerschaft, 11% Malformationen
	Methotrexat	Abortus, Malformationen, absolute Kontraindikation
2./3. Trimenon	Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, 5-FU (AC, EC, FAC, FEC)	Sehr selten intrauteriner Fruchttod, sehr selten Malformationen, 10% intrauterine Wachstumsretardierung, 80% unauffällige Schwangerschaften
	Paclitaxel/Docetaxel	Derzeit noch begrenzte Information, wahrscheinlich sicher während der Schwangerschaft
	Vinorelbin/Vincristin	Vereinzelt Fallberichte, keine definitive Aussage möglich
	Retuximab	In Fallserien keine fetalen Nebenwirkungen beobachtet
	Trastuzumab	Oligohydramnion, fetale Wachstumsrestriktion wahrscheinlich, in der Schwangerschaft kontraindiziert

A = Adriamycin, C = Cyclophosphamid, E = Epirubicin, F = 5-Fluorouracil

Frühgeburt sowie mehrere Fälle von Oligohydramnion bis hin zum Anhydramnion berichtet. Daher gilt die Trastuzumab-Therapie während der Schwangerschaft als kontraindiziert. Trastuzumab kann die VEGF-Expression hemmen, daher ist es möglich, dass auf diesem Weg die Bildung des Fruchtwassers verhindert wird. Lapatinib wurde bei einer Patientin bis zur elften Schwangerschaftswoche verabreicht, ohne dass negative Folgen für das Kind eintraten. Antiangiogenetisch wirkende Substanzen wie Bevacizumab, das beim metastasierten Mammakarzinom zugelassen ist und in (neo-)adjuvanten Studien geprüft wird, müssen unter allen Umständen vermieden werden, da hier mit Fehlbildungen gerechnet werden muss. Diese Erfahrung hat uns vor Jahrzehnten der Einsatz von Thalidomid gelehrt, welches in erster Linie antiangiogenetisch wirkt und heute mit Erfolg in der Antitumorthherapie eingesetzt wird.

Chemotherapie im ersten Trimenon (Konzeption bis 14. Schwangerschaftswoche)

In den ersten Schwangerschaftswochen findet die Organogenese statt. Durch eine Chemotherapie in diesem Stadium der Schwangerschaft kommt es zu einer potenziell erhöhten Rate (etwa 20 Prozent) an Fehlbildungen durch die Behandlung. Je früher die Therapie initiiert wird, desto eher ist auch nach dem „Alles oder nichts“-Prinzip mit vermehrten Spontanaborten durch die zytostatische Behandlung zu rechnen. Somit ist eine Chemotherapie im ersten Trimenon als relativ kontraindiziert anzusehen und nur bei lebensbedrohlicher Tumorerkrankung und dringendem Wunsch der Patientin nach Erhalt der Schwangerschaft durchzuführen.

Chemotherapie im zweiten und dritten Trimenon (14. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt)

Während des zweiten und dritten Trimenons ist das Risiko einer fetalen Fehlbildung durch eine Chemotherapie schon deutlich reduziert. In einer Übersichtsarbeit, die 150 Frauen mit Chemotherapie in der Schwangerschaft untersucht hat, war das Risiko für eine kindliche Fehlbildung bei 1,3 Prozent. Allerdings kann eine Chemotherapie im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft mit intrauteriner Wachstumsretardierung des Kindes, mit Frühgeburtlichkeit und erniedrigtem Geburtsgewicht der Kinder in Verbindung stehen. Langfristige Effekte einer Chemotherapie durch in In-Utero-Exposition für das Kind beinhalten gonadale Dysfunktion und Infertilität, Beeinträchtigung der physischen und neurologischen Entwicklung und möglicherweise eine mutagene Wirkung auf die Keimzellen, die mit einer erhöhten Fehlbildungsrate in der nachfolgenden Generation verbunden sein könnte. Bezüglich einer entsprechenden Nachbeobachtung dieser Kinder gibt es in der Literatur nur eingeschränkte Informationen. In einer Langzeitbeobachtungsstudie von 84 Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft wegen hämatologischen Krebserkrankungen mit einer Kombinationschemotherapie behandelt wurden, konnte kein Hinweis für abnorme physische oder neurologische Entwick-

lung nach einem Follow-up von mehr als 18 Jahren beobachtet werden. Allerdings sind diesbezüglich sicher weitere systematische Langzeituntersuchungen notwendig. Dieser Fragestellung hat sich ein prospektives Register der German Breast Group (GBG) gewidmet. Bis dato wurden über 250 Patientinnen mit Mammakarzinom und Chemotherapie während der Schwangerschaft retrospektiv und prospektiv innerhalb dieses Registers erfasst. Drei der 91 Babys hatten Alopezie, bei einem wurde Trisomie 18 diagnostiziert, zwei litten unter schwerer Anämie. Die meisten der aufgetretenen Probleme gingen aber nicht auf die Behandlung zurück.

Zusammenfassung

Eine Schwangerschaft nach erfolgter systemischer Therapie ist mit keinem erhöhten Fehlbildungsrisiko für das Kind verbunden. Ebenso wenig sollte einer Patientin vor einer geplanten Schwangerschaft abgeraten werden, da die Prognose der ehemaligen Tumorerkrankung nicht durch eine Schwangerschaft negativ beeinflusst wird. Sollte während einer Schwangerschaft eine bösartige Erkrankung diagnostiziert werden, sollte die Diagnostik und Therapie analog zur nicht schwangeren Patientin erfolgen. Eine Ausnahme stellt das erste Trimenon dar, da viele Chemotherapeutika in die Organogenese des Embryos eingreifen können und damit die kindliche Fehlbildungsrate deutlich erhöhen. Nach der 14. Schwangerschaftswoche sind die allermeisten Zytostatika problemlos zu applizieren und mit keiner höheren Fehlbildungsrate assoziiert. Die Schwangerschaft sollte erst nach ausreichender kindlicher Reife mittels Sectio oder Spontangeburt beendet werden. Ein Malignom während der Schwangerschaft, dies gilt insbesondere für das Mammakarzinom, verschlechtert nicht die Prognose für die Patientin, wenn die Patientin auch so behandelt wird wie eine nicht schwangere Frau.



*Univ.-Prof. Dr. Michael Hubalek
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Innsbruck*

Drei Fallberichte zu Brustkrebs und Schwangerschaft

VON DR. BETTINA SCHMIED UND MAG. ANNA WENGER

Pregnancy associated breast cancer (PABC) wird in der Schwangerschaft, bis zu einem Jahr post partum oder während der Stillzeit diagnostiziert. Brustkrebs ist die Krebserkrankung mit der zweithöchsten Inzidenz während der Schwangerschaft.

Fallbericht 1

Die 36-jährige Frau O. (geb. 1975) tastet in der 21. Schwangerschaftswoche (SSW) einen Knoten in der linken Brust, worauf eine Mammasonographie durchgeführt wird. Aufgrund einer BIRADS-V-Beurteilung erfolgt eine ultraschallgezielte Stanzbiopsie aus zwei Herden der linken Brust mit dem Ergebnis eines mittelgradig differenzierten, hormonrezeptorpositiven und Her2neu-positiven-invasiv-duktales Mammakarzinoms. Nach unauffälligem Staging erfolgt die modifizierte radikale Mastektomie, im Anschluss drei Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid (EC75-Schema). In der 35. SSW wird mittels Sectio caesarea eine gesunde Tochter geboren (2.530g, APGAR 9/10/10, NA-pH art 7,3). Anschließend folgen drei weitere Zyklen, nun mit Docetaxel und auch Trastuzumab, Letzteres für insgesamt ein Jahr. Nach Komplettierung der sechs Zyklen Chemotherapie wird mit einer adjuvanten antihormonellen Therapie mit Goserelin und Tamoxifen begonnen sowie einer fünfwöchigen Brustwandbestrahlung.

Die psychische Belastung ist sehr hoch. Die Frau hat bereits Zwillinge im Alter von drei Jahren. Die türkische Muttersprache erschwert die Diagnosemitteilung. Da die Brustamputation als besondere Bedrohung empfunden wurde, musste der Umgang mit dem neuen Körpergefühl erarbeitet werden. Für die Versorgung der Zwillinge wurde die Großmutter beauftragt. Durch die außergewöhnliche Belastung entwickelt die Patientin rasch eine Selbstständigkeit, woraufhin alles Weitere selbst organisiert wurde. Die Ressourcen, die eine Ausnahmesituation zutage fördern kann, werden hier sichtbar. Die Familie konnte nicht stärker belastet werden, und so hat die Patientin selbst das Krankheitsgeschehen in den Hintergrund gerückt.

Fallbericht 2

Die 37-jährige erstgebärende Frau L. (geb. 1973) tastet in der 36. SSW eine knotige Struktur in der linken Brust, weshalb eine Mammographie und eine ultraschallgezielte Stanzbiopsie durchgeführt werden, in denen sich ein gering differenziertes, schwach hormonrezeptorpositives und Her2neu-negatives-invasiv-duktales Mammakarzinom zeigt. Nach unauffälligem Staging erfolgt in der 37. SSW die Geburtseinleitung. Die Patientin gebiert ein

gesundes Kind (2.770g, APGAR 9/10/10, NA-pH 7,23, BE -4,5). Im Anschluss erfolgt die brusterhaltende Operation mit Sentinellymphknoten-Entfernung und intraoperativer Strahlentherapie. In der weiterführenden Therapie wird eine adjuvante Chemotherapie mit drei Zyklen FEC und drei Zyklen Docetaxel durchgeführt – wegen CTX wurde nach der Geburt abgestellt. Anschließend wurde die Bestrahlung der Brust und gleichzeitig die adjuvante antihormonelle Hormontherapie mit Goserelin und Tamoxifen durchgeführt.

Auch wenn Frau L. einen relativ schonenden Behandlungsverlauf hatte, war sie anfangs in einem Schockzustand und musste erst langsam die Freude an ihrem Kind entwickeln. In diesem Fall hat der Krankheitsverlauf zu einer Bindungsirritation geführt.

Fallbericht 3

2010 bringt Frau M. (geb. 1982) nach einem unauffälligen Schwangerschaftsverlauf ihr erstes gesundes Kind in der 41. SSW spontan zur Welt (3.610g, APGAR 9/10/10, BE -11,0). Im Jänner 2011 kommt die Patientin in unsere Ambulanz mit Schmerzen, Schwellung und Rötung im Bereich der rechten Brust, die Symptome bestehen seit einem Monat. Sie wird mit Verdacht auf Mastitis puerperalis antibiotisch und antiphlogistisch behandelt. Die Mammasonographie im niedergelassenen Bereich zeigt Zeichen einer Mastitis mit ausgeprägter Hautverdickung und erweiterten Milchgängen. Nach Abklingen der Symptomatik wird eine Kontrolle vorgeschlagen. Es tritt keine Besserung ein, deshalb erfolgt im Februar 2011 eine ultraschallgezielte Stanzbiopsie. Im histologischen Ergebnis zeigt sich ein mittelgradig differenziertes, schwach Hormonrezeptor-positives, Her2neu-negatives-invasiv-lobuläres Mammakarzinom. Nach unauffälligem Staging werden sechs Zyklen neoadjuvante Chemotherapie mit Epirubicin/Docetaxel gegeben, danach wird eine Mastektomie mit gleichzeitiger plastischer Deckung mittels Bauchdeckenlappenplastik und eine Axilladisektion durchgeführt. Nach der Operation soll eine adjuvante Radiotherapie inklusive Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgen, sowie eine adjuvante antihormonelle Therapie mit Goserelin für zwei Jahre und Tamoxifen für insgesamt fünf Jahre.

Frau M. berichtet aber schon im Monat der Operation über neu aufgetretene Schmerzen im Bereich der Brustwirbelsäule. Daraufhin werden eine Thorax-Abdomen-Becken-Computertomographie, eine Wirbelsäulen-Magnetresonanz sowie eine Knochenszintigraphie gemacht. Es zeigen sich ossäre Sekundärblastome in Brustwirbelsäule, Lendenwirbelsäule und Hüfte.

Die postoperative Therapie wird in eine palliative First-line-Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab sowie Bisphosphonat abgeändert. Eine palliative Radiotherapie kann bei Bedarf stattfinden, und es erfolgt eine Vorstellung an der Unfallchirurgie wegen der chirurgischen Stabilisierung. In der Verlaufs-Abdomen-Becken-Computertomographie im Oktober 2011 zeigen sich eine Progredienz der ösären Sekundärblastome sowie weitere Läsionen in der Massa lateralis des Os sacrum beidseits. In dieser Situation stellt die Krankheit bereits einen Überlebenskampf dar, und die Patientin lässt nur sehr zögerlich psychologische Unterstützung zu. Die Krankheit ist bereits so weit fortgeschritten, dass es vor allem in der ärztlichen Betreuung das Einbeziehen der Familienangehörigen und die Auseinandersetzung mit der Palliativsituation nötig macht.

Psychotherapeutische Herausforderung

Jeder neu aufgetretene tastbare Knoten in der Brust, besonders auch in der Schwangerschaft und postpartal, sollte mittels Mammasonographie und eventuell Mammographie abgeklärt werden, auch eine ultraschallgezielte stanziobiopsische Sicherung sollte im Zweifelsfall durchgeführt werden.

Die Brust ist in der Schwangerschaft und nach der Geburt ein potentes Körperorgan. Die Brüste sind prall gefüllt und besonders berührungsempfindlich.

Eine Amputation in dieser Zeit stellt im sensorischen Cortex einen größeren Berührungsverlust dar als außerhalb einer Schwangerschaft. Mütter sind in ihrem Bindungsverhalten auf Fürsorge für das Neugeborene gerichtet. Daher steht in der Schwangerschaft die Sorge für das Kind und nicht so sehr für den eigenen Körper im Vordergrund. Einem etwaigen Krankheitsgeschehen wird weniger Raum gegeben.

Die Belastungen für die Frauen sind aber enorm, da sie auch Schuldgefühle gegenüber dem Kind, dem Partner, Eltern und Schwiegereltern entwickeln.

Die psychologische Unterstützung besteht in einer Mitversorgung der sozialen Strukturen, dem Aufbau einer konstanten Betreuung durch die Familie oder Caritas, sodass die Kinder während der Abwesenheit der Mutter eine bindungsfähige Betreuungsperson vorfinden.

Die Verdrängung der Todesbedrohung erfasst auch den Partner. Da die Krankheitsverläufe oft sehr aggressiv sind, wie aus dem dritten Beispiel ersichtlich, muss auch an einen tragfähigen Aufbau eines sozialen Netzes gedacht werden. Ein enger Kontakt zum Partner der Patientin ist dringend nötig.

Im Behandlungsverlauf werden immer wieder die eigenen Prognosen und die Abwesenheiten von den Kindern thematisiert, damit die Patientinnen Kraft für die eigene körperliche und seelische Versorgung finden können.

Das Worst-Case-Scenario wird von Brustkrebspatientinnen immer wieder selbst thematisiert, da die Angst, die Kinder verlassen zu müssen, bevor diese selbstständig sind, eine sehr große Bedrohung darstellt. Diese Themen sollen mit den Patientinnen besprochen und vorab ein Versorgungsplan erstellt werden. Die

betroffenen Frauen schreiben oft Tagebuch, in dem solche Gedanken Platz haben. Auch ein Gespräch mit dem Partner soll mediiert werden. Die psychologische Betreuung für Frauen mit Brustkrebs während der Schwangerschaft stellt eine besondere Herausforderung dar.



*Dr. Bettina Schmied
Universitätsklinik für Spezielle Gynäkologie -
Brustzentrum Salzburg*



*Mag. Anna Wenger
Sonderambulanz für Psychosomatische Medizin
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,
Medizinische Privatuniversität Salzburg*