

# Fertilitätserhalt/ Protektion bei Frauen mit Brustkrebs

**Autoren: Vesna Bjelic-Radicic<sup>1,2</sup>, Bettina Böttcher<sup>3\*</sup>, Arik Galid<sup>4</sup>, Michael Hubalek<sup>5</sup>, Ernst Kubista<sup>6</sup>, Gunda Pristauz-Telsnigg<sup>1</sup>**

1. Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

2. Universitätsklinik Helios Wuppertal, Landesfrauenklinik, Brustzentrum, Universität Witten/Herdecke

3. Medizinische Universität Innsbruck, Klinik für Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Medizinische Universität Innsbruck

4. Hanusch-Krankenhaus Wien, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe Brustzentrum

5. Bezirkskrankenhaus Schwaz Brustzentrum, Ordination Dr Hubalek

6. Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

\* Der erste und zweite Autor haben gleichermaßen an der Erstellung der LL beigetragen.

## Statement 1.

Die Aufklärung über das Risiko des Fertilitätsverlusts und die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion/erhalt sollen ein fixer Bestandteil der onkologischen Behandlung sein. Die Aufklärung und Beratung sollen unter Berücksichtigung der folgenden Punkte erfolgen:

- Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen
- Eine psychologische Begleitung bei der Entscheidungsfindung
- Eine frühzeitige Beratung über fertilitätsprotektive Maßnahmen, um die onkologische Therapie nicht zu verzögern.

Der Brustkrebs (BC) gehört zu den onkologischen Erkrankungen, die Frauen im reproduktiven Alter betreffen und somit die Fertilität beeinträchtigen können. Aufgrund der hohen Fünfjahresüberlebensraten, die stadienabhängig bei Frauen zwischen 20 und 35 Jahren bei über 80% liegen (1), ist die Beratung und Empfehlung fertilitätsprotektiver Maßnahmen von besonderer Bedeutung. Generell gilt, dass individuelle Faktoren wie die jeweilige Lebenssituation und Wünsche, Art und Dosis der Chemotherapie, die individuelle Eizellreserve und die verfügbare Zeit berücksichtigt werden und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den beteiligten Fachdisziplinen erfolgen sollten.

Ca. 7% der Brustkrebspatientinnen sind zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 40 Jahre (2). Damit besteht bei vielen Frauen auch nach der Erkrankung ein Kinderwunsch. In einer in den USA durchgeführte Umfrage haben 77% der bisher kinderlosen Frauen mit BC den Wunsch, in der Zukunft Kinder zu bekommen (3). In einer anderen Umfrage wünschte ein Drittel der Frauen, die bereits ein Kind hatten, ein weiteres Kind (4). Bis zu 88% der jungen onkologischen Patientinnen berichten über eine inadäquate Aufklärung in Bezug auf Fertilität (5).

**Statement 2:**

Prämenopausale Frauen mit dem BC sollten vor Beginn der Chemotherapie über das Risiko der chemotherapieinduzierten Amenorrhoe (CIA) aufgeklärt werden. Diese kann vorübergehend oder dauerhaft sein und ist abhängig vom Alter der Patientin, der individuellen ovariellen Reserve, der verabreichten Dosis, der Dauer der Anwendung und von dem Wirkstoff. Individuelle Faktoren wie Begleittherapien und persönliche Konstitution beeinflussen die gonadale Toxizität ebenso.

Ovartoxische Wirkung verschiedener Chemotherapeutika (8,9,10)

1. Hohes Risiko (>80% für CIA):  
CMF, CEF, CAF, TAC 6x bei Frauen >40a
2. Intermediäres Risiko (40-60% für CIA):  
CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen 30–39 Jahre AC x 4 bei Frauen ≥ 40 Jahre; AC oder EC x 4  
→ Taxan
3. Niedriges Risiko (<20% für CIA):  
CMF, CEF, CAF, TAC x 6 bei Frauen ≤ 30 Jahre, AC x 4 bei Frauen ≤ 40 Jahre

**Statement 3:**

Ein ovartoxischer Effekt der Immun- oder zielgerichtete Therapie ist unklar. Patientinnen, die eine Immun- oder zielgerichtete Therapie erhalten, sollen über diesen unklaren Risiko und die Möglichkeiten der Fertilitäts-erhalt/Protektion aufgeklärt werden.

Das Risiko einer dauerhaften Amenorrhöe in Patientinnen, die eine Therapie mit monoklonalen Antikörper ( Trastuzumab, Bevacizumab ) oder Tyrosin-kinase Inhibitoren ist unklar (6- 10). Eine Ausnahme ist Bevacizumab. Die FDA hat 2011 eine Warnung bezüglich ovarieller Insuffizienz nach der Verabreichung von Bevacizumab ausgegeben. Die Warnung bezieht sich auf die Daten aus einer Studien mit Frauen mit kolorektalem Karzinom. 34% der Patientinnen, die Bevacizumab als Teil der Therapie hatten, entwickelten eine ovarielle Insuffizienz, verglichen mit 2% ovarieller Insuffizienz bei Frauen, die kein Bevacizumab erhalten hatten (11).

**Statement 4:**

Auswahl der Methode für den Fertilitätserhalt, Vor-und Nachteile, Chancen und Risiken sollen vor dem Beginn der Therapie bzw. Einleitung der fertilitätserhaltenden Maßnahmen erfolgen. Die fertilitätsprotektiven Maßnahmen umfassen Beratung und Aufklärung über

- GnRH- Analoga
- Ovarkryokonservierung
- Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen
- Kombination verschiedener Maßnahmen
- Besonderheiten der endokrinen Therapie

## **GnRH- Analoga**

Wirkmechanismus und Wirksamkeit von GnRH- Analoga zur Fertilitätsprotektion werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Meta- Analysen zeigen unterschiedliche Ergebnisse, wobei tendenziell weniger Raten einer prämaturen Ovarialinsuffizienz nach Gabe von GnRH- Analoga während der Chemotherapie und höhere Schwangerschaftsraten gezeigt werden konnten (12,13,14). Daher sollten GnRH- Analoga nach entsprechender Aufklärung als zusätzliche Option angeboten (7), aber nicht als alleinige Maßnahme empfohlen werden.

## **Ovarkryokonservierung**

Die Kryokonservierung von Ovargewebe, bei der ein Teilovar (laparoskopisch) entfernt und nach entsprechender Aufarbeitung kryokonserviert wird, kann kurzfristig und zyklusunabhängig erfolgen. Diese mittlerweile etablierte Methode ist vor allem für jüngere Patientinnen mit guter ovarieller Reserve geeignet (15). Die Risiken sind mit denen einer üblichen Laparoskopie im Hinblick auf Nachblutungen und Wundinfektionen vergleichbar.

Bei vorliegender prämaturer Ovarialinsuffizienz sollte mit der Patientin bei Kinderwunsch die Transplantation besprochen werden, wobei einzelne Stücke des Teilovars entweder in oder auf das Ovar oder in eine Peritonealtasche transplantiert werden. Das Risiko von einer Rückübertragung maligner Zellen ist nicht auszuschließen, ist aber bei frühen Stadien des BC als gering einzustufen. Bei jeder Entnahme soll repräsentativ anhand des entnommenen Ovarialgewebe histologisch verifiziert werden, dass das Gewebe tumorfrei ist. In fortgeschrittenen Stadien des BC sind ovarielle Metastasen nach einer Transplantation beschrieben (16,17). Eine Aufklärung über das mögliche Risiko der Retransplantation von malignen Zellen ist in jedem Fall erforderlich.

## **Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen**

Die Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen sind etablierte reproduktionsmedizinische Verfahren. Die ovarielle Stimulationsbehandlung kann in jeder Zyklusphase begonnen werden. Bei Patientinnen mit dem BC sollte das Stimulationsprotokoll mit einer antihormonellen Begleitmedikation z.B. Letrozol ergänzt werden, um Östrogenspiegel niedrig zu halten (18).

Bei der ovariellen Stimulation mit Eizellentnahme ist ein Zeitfenster von etwa 14 Tagen zu berücksichtigen. Ein ovarielles Überstimulationssyndrom sollte durch Auswahl eines für die Patientin geeigneten Stimulationsprotokolls vermieden werden.

Bei einer Kryokonservierung von befruchteten Eizellen sollte beachtet werden, dass hierdurch eine Abhängigkeit zum Partner hervorgerufen wird, da dieser einem späteren Embryotransfer zustimmen muss. Häufig wird daher ein Splitting empfohlen, bei dem ein Teil der Eizellen unbefruchtet und ein Teil der Eizellen befruchtet kryokonserviert wird.

Die Gewinnung von unreifen Eizellen mit anschließender in- vitro- Maturation gilt noch nicht als etabliertes Verfahren.

## Kombination verschiedener Maßnahmen

Die Kombination verschiedener fertilitätsprotektiver Maßnahmen sollte der Patientin angeboten werden, um die Chancen auf eine spätere Schwangerschaft zu erhöhen. Eine mögliche zeitliche Abfolge ist die Ovarkryokonservierung mit anschließender ovarieller Stimulation zur Eizellentnahme und die Gabe von GnRH- Analoga vor Beginn der Chemotherapie (19). Eine schematische Darstellung der verschiedenen fertilitätsprotektiven Möglichkeiten und dessen zeitlichen Verlauf ist in der Abbildung 1 präsentiert. (20)\*

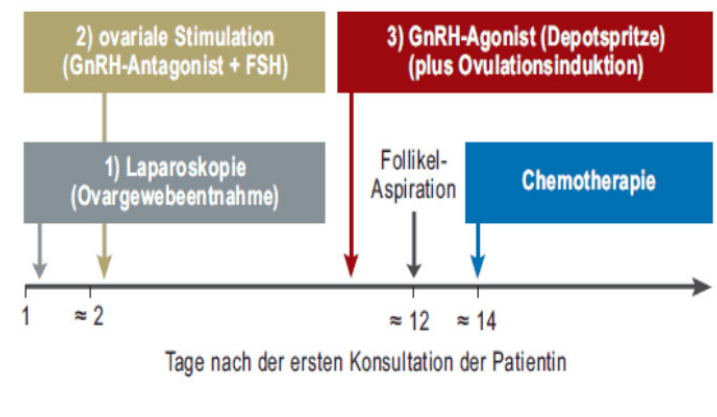


Abb. 1. Fertilitätsprotektion bei Malignomen und gonadotoxischen Therapien. Deutsches Ärzteblatt International 2012; 109: 220-226;(Wollff Mv, Dian D).

\*mit freundlicher Genehmigung des Deutsches Ärzteblatts; e-mail Kommunikation 230302020

## Besonderheiten bei der endokrinen Therapie des Brustkrebses

### Statement 5:

Bei alleiniger endokriner Therapie können der Patientin fertilitätsprotective Maßnahmen angeboten werden.

Die endokrine Therapie eines hormonrezeptorpositiven BC erfolgt über 5-10 Jahre. Aufgrund dieser langen Therapiedauer kann sich die Familienplanung in eine Phase mit reduzierter ovarieller Reserve verschieben. Daher kann eine Unterbrechung der endokrinen Therapie nach 2-3 Jahren zur Umsetzung des Kinderwunsches diskutiert werden (20,21).

### Statement 6:

Bisherige Daten zeigen, dass eine Schwangerschaft nach Brustkrebs keinen unabhängiger Prognosefaktor darstellt. Eine Schwangerschaft nach Brustkrebs ist nicht mit einer Verschlechterung der Prognose verbunden.

In der Studie von Largillier et al. wurden zwischen 1990 und 1999 908 Frauen mit Brustkrebs analysiert. Der primäre Endpunkt war der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen schwangeren und nicht schwangeren Patientinnen. 118 (13%) Frauen wurden nach der Behandlung eines Mammakarzinoms schwanger. Die Resultate zeigten, dass eine Schwangerschaft nach einer Brustkrebstherapie zu einer 77%-igen Abnahme des Todes ( $P < 0,001$ ) führte (6). Von einer Schwangerschaft nach Mammakarzinom kann nicht abgeraten werden, da die Prognose dieser Frauen nicht schlechter ist als jener, die nach einer Brustkrebserkrankung nicht schwanger wurden. (7) Die Daten vom Azim et al. zeigten auch keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien und Gesamtüberleben nach Stimulationsbehandlung (22).

### Literatur:

1. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Seminars in Oncology* 2009; 36: 237-249
2. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA, Gelmon K, Gentilini O, Harbeck N, Margulies A, Meirou D, Pruneri G, Senkus E, Spanic T, Sutliff M, Travado L, Peccatori F, Cardoso F. *Breast*. 2017 Oct;35:203-217. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.017. Epub 2017 Aug 17.
3. Martinez GM, Chandra A, Abma JC, Jones J, Mosher WD. Fertility, contraception, and fatherhood: data on men and women from cycle 6 (2002) of the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat*. 2006;26:1–142.
4. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999;86(4):697–709.
5. Geue K, Richter D, Leuteritz K, Schröder C, Tavlaridou I, Beutel ME, Brähler E, Stöbel-Richter Y. Familienplanung junger onkologischer Patienten. *Psychotherapeut* 2011; 56: 371-378
6. Largillier R1, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume MN, Spielmann M, Luporsi E, Asselain B, Coudert B, Namer M; GET(N)A Group. Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: a GET(N)A Working Group analysis. *Cancer*. 2009 Nov 15;115(22):5155-65. doi: 10.1002/cncr.24608.
7. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ; Langversion 4.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032-045OL
8. Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, S2k, AWMF-Registernummer 015/082
9. Lambertini M. et al. Cancer and fertility preservation:international recommendations from an expert meetings. *BMC medicine* 2016;14:1
10. Lee SJ. et al. ASCO recommendations on fertility preservation in cancer patients. *JCO* 2006;24:2917-2931
11. National Cancer Institute: FDA approval for bevacizumab. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab>
12. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Jr., Ugolini D, Pronzato P, Loibl S, Moore HC, Partridge AH, Bruzzi P, Del Mastro L. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26: 2408-2419
13. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL, Jr., Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KS. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 923-932
14. Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, Marques RJ. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology* 2015, DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3251: 1-9

15. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL, Jr., Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KS. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 923-932
16. Kyono K, Doshida M, Toya M, Sato Y, Akahira J, Sasano H. Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan. *Fertility and Sterility* 2010; 93: 2429-2430
17. Perrotin F, Marret H, Bouquin R, Fischer-Perrotin N, Lansac J, Body G. [Incidence, diagnosis and prognosis of ovarian metastasis in breast cancer]. *Gynecologie, obstetrique and fertilité* 2001; 29: 308-315
18. Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Archives Gynecology Obstetrics* 2011; 284: 427-435
19. Wolff, Michael von; Dian, Darius. Fertilitätsprotektion bei Malignomen und gonadotoxischen Therapien. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012; 109: 220-226
20. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delalogue S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 3355-3377
21. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ. -Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26: 1533-1546
22. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 1;26 (16):2630-5. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8700.

#### Related clinical practice guidelines

1. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA, Gelmon K, Gentilini O, Harbeck N, Margulies A, Meirou D, Pruneri G, Senkus E, Spanic T, Sutliff M, Travado L, Peccatori F, Cardoso F. *Breast.* 2017 Oct;35:203-217. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.017. Epub 2017 Aug 17.(2)
2. Lee SJ. et al. ASCO recommendations on fertility preservation in cancer patients. *JCO* 2006;24:2917-2931 (8)
3. Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, S2k, AWMF-Registernummer 015/082 (6)
4. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ; Langversion 4.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032-045OL (7)