ÖGPO Kongress: Psychoonkologie Heute
Bad Ischl 25.5.2016

Frauenheilkunde

Kinderwunsch bei Krebs

Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr. Beata Seeber

Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizing

Medizinische Universität Innsbruck

Gliederung

- **Das Problem**

  Schädigung der Ovarien (und Hoden) durch die onkologische Therapien

- **Die "Lösung"**

  Methoden der Fertilitätsprotektion

- **Wichtige Fragen**

  „Sind diese Methoden sicher?“ „Wird mein Kind gesund sein?“

- **Schwierige Entscheidungsfindung**

  Potentiell lebensdrohliche Erkrankung und potentiell kinderloses Leben

Böttcher und Paul, Ethink in der Medizin 2013

Statistik

Frauenheilkunde

- Bei **17.500** Frauen in Österreich wird jährlich eine Krebserkrankung diagnostiziert
- **1.600** Frauen sind unter **45 Jahren** alt

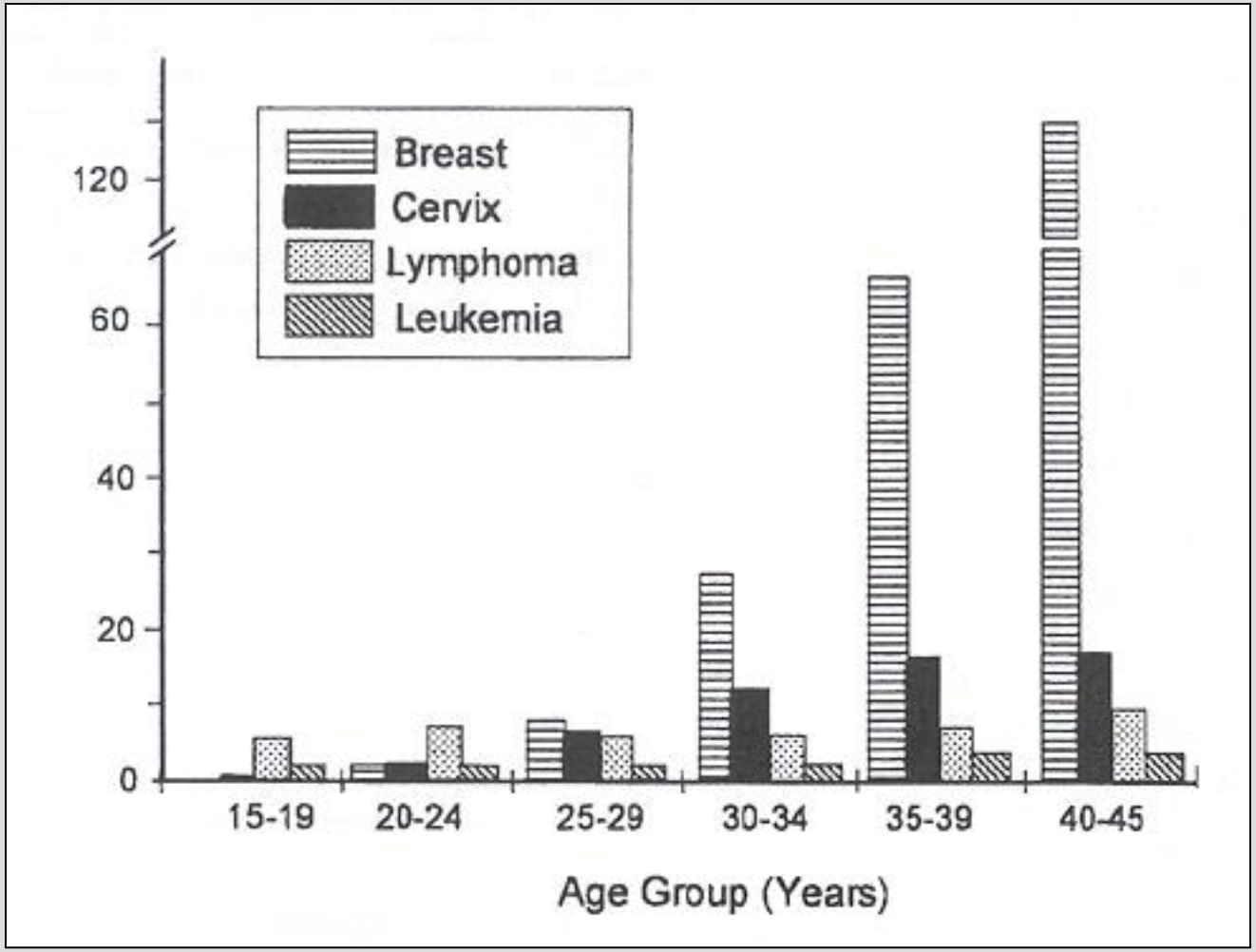
Statistik Austria. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2012

- **> 64%** der Frauen überleben die Tumorerkrankung
- **> 80%** der Mädchen überleben eine Tumorerkrankung im Kindesalter

Jemal et al. Cancer 2004

Risiko der prämaturen Ovarialinsuffizienz (POF) deutlich erhöht

Altersspezifische Inzidenz unterschiedlicher Krebserkrankungen



Berry et al. JCO 1999; Loibl et al. Cancer 2006

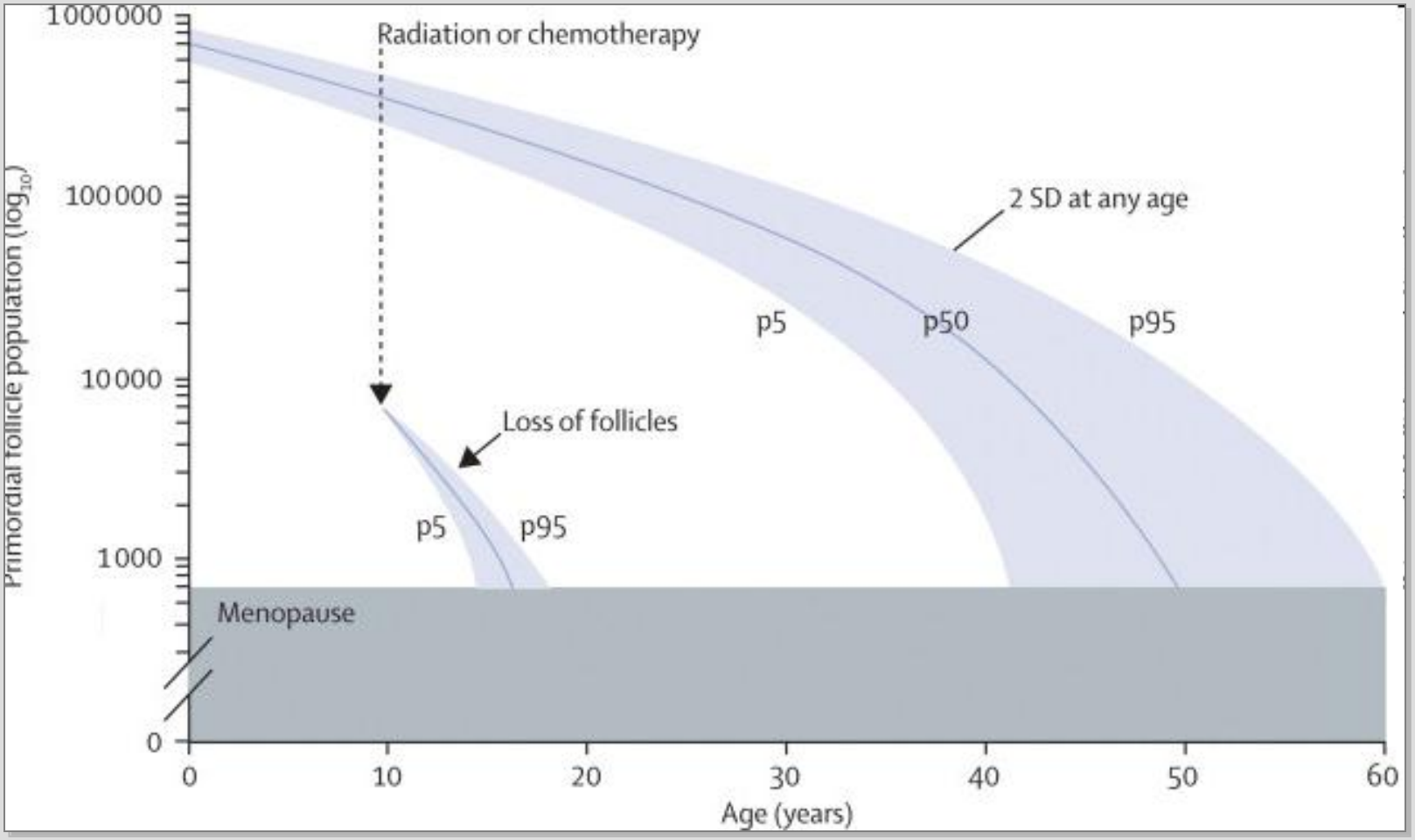
Schädigung der Ovarien

Prämature Ovarialinsuffizienz

Sterilität

Menopause
Klimakterisches Syndrom
Osteoporose

Ovarielle Follikelreserve im Laufe des Lebens



DeVos M et al. Lancet 2010. 376: 911-921

Faktoren zur Abschätzung des Risikos einer Ovarialinsuffizienz

Frauenheilkunde

- Lebensalter
- Entwicklungsstatus: prä- / postpubertal
- Zytostatika: Substanz und Dosis
- Mono- oder Kombinationstherapie
- Anzahl der Zyklen
- Strahlendosis, Applikationsart, Strahlenfeld

Gonadotoxizität von Chemotherapeutika

Frauenheilkunde

Panel 1: Estimated risk of gonadal dysfunction with cytotoxic drugs[29]

High risk	Medium risk	Low risk
Cyclophosphamide	Cisplatin	Vincristine
Ifosfamide	Carboplatin	Methotrexate
Chlormethine	Doxorubicin	Dactinomycin
Busulfan		Bleomycin
Melphalan		Mercaptopurine
Procarbazine		Vinblastine
Chlorambucil		

Wallace et al. Lancet Oncol 2005

Auswirkung der Bestrahlung auf die Ovarien

Frauenheilkunde

Low risk (<20%)
Acute lymphoblastic leukaemia
Wilms' tumour
Soft-tissue sarcoma: stage I
Germ-cell tumours (with gonadal preservation and no radiotherapy)
Retinoblastoma
Brain tumour: surgery only, cranial irradiation <24 Gy

Medium risk
Acute myeloblastic leukaemia (difficult to quantify)
Hepatoblastoma
Osteosarcoma
Ewing's sarcoma: non-metastatic
Soft-tissue sarcoma: stage II or III
Neuroblastoma
Non-Hodgkin lymphoma
Hodgkin's disease: alternating treatment
Brain tumour: craniospinal radiotherapy, cranial irradiation >24 Gy

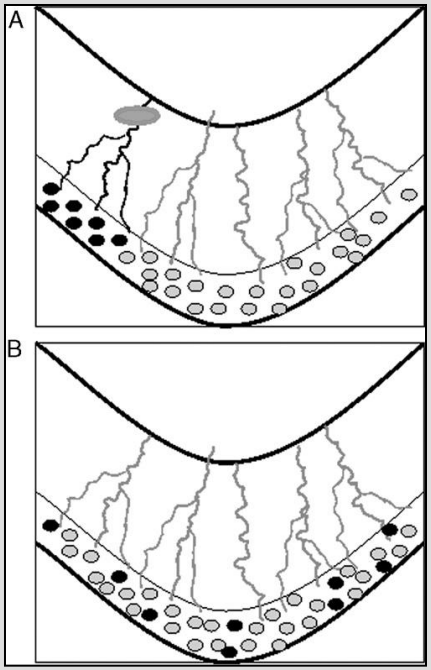
High risk (>80%)
Whole-body irradiation
Localised radiotherapy: pelvic or testicular
Chemotherapy conditioning for bone-marrow transplantation
Hodgkin's disease: treatment with alkylating-drugs
Soft-tissue sarcoma: stage IV (metastatic)
Ewing's sarcoma: metastatic

Gray	Auswirkung
< 2,0	LD_{50}
20.3	POI, Zeitpunkt der Geburt
18.4	POI, Alter von 10 Jahren
16.5	POI, Alter von 20 Jahren
14.3	POI, Alter von 30 Jahren

Schädel-Bestrahlung	Auswirkung
35-45 Gy	Defekte der Hypothalamus-Hypohysen-Gonaden-Achse

Wallace et al. Lancet Oncol 2005
Wallace et al. Int Jl Radiation Oncol 2005

Auswirkungen einer onkologischen Therapie auf das weibliche Genitale



<u>Ovar</u>

- Follikuläre Apoptose
- Corticale Fibrose
- Hypothese: Follikulärer „burn out“

⇒ Reduzierter Follikelpool

⇒ Vorzeitige primäre Ovarialinsuffizienz

<u>Uterus</u> nach Radiatio:

- Vaskularisation reduziert

⇒ Geringeres uterines Gewicht und Größe

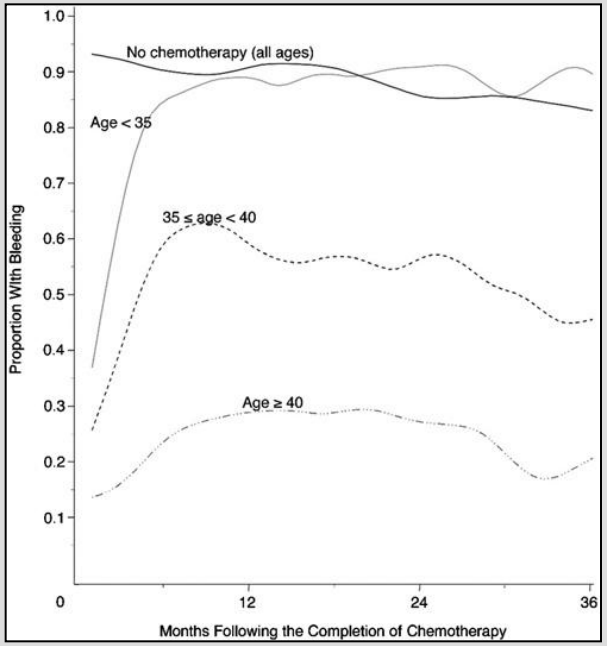
⇒ erhöhtes Risiko für Aborte und vorzeitige Entbindung

Meirow, Clin Obstet Gynecol 2010

POI nach Chemotherapie abhängig von der Grunderkrankung

Breast Cancer			
Reference	**Treatment**	**Age**	**Ovarian Failure**
Lower et al[25]	Premenopause		45%
		< 35 y	28%
Bines et al[26]	Premenopause		68%
Meirow[27]		< 44 y	50%
Goodwin et al[28]	CMF	43.7 ± 5.2	65%
Burstein and Winer[29]	CMF	30	19%
		30-39	30-40%
	CAF	< 30	0%
		30-39	10-25%
	AC	< 30	0%
		30-39	13%
Jonat[30]	Premenopause		60%
Petrek et al[21]		< 35	15%
		35-39	39-55%
		> 39	Higher than 55%
Hodgkin Disease			
Howell and Shalet[31]	Aggressive treatment		38%-57%
Meirow[27]	Relapse post 1st treatment		32%
Bokemeyer[32]	Infradiaphragmatic Rx.		50%
Brusamolino et al[23]	Ovarian sparing protocol	< 25 y	0%
		< 45 y	30%
Behringer et al[33]	Dose-escalated BEACOPP	> 30 y	95%
		< 30	51%
Bone Marrow Transplantation (BMT)			
	No. patients	**Age**	**% ovarian failure**
Sanders et al[34]	73	38 (mean)	99%
Teinturier et al[35]	21	2-17	72%
Thibaud et al[36]	31	3.2-17	80%
Meirow[27]	63	29 (mean)	79%
Grigg et al[37]	19	30 (mean)	100%

AC indicates oxorubicin cyclophosphamide; CAF, cyclophosphamide doxorubicin and fluorouracil; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil.



Meirow, Clin Obstet Gynecol 2010

Übersicht der aktuellen Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion

Etablierte Methoden
- Transposition der Ovarien vor Radiatio - Kryokonservierung von Embryonen - Kryokonservierung von reifen Oozyten
Noch nicht etablierte Methoden („Research Protocol“)
- Kryokonservierung von Ovarialgewebe - Medikamentöse Ovarprotektion mittels GnRH-Analoga - In-vitro-Maturation und Kryokonservierung von unreifen Oozyten

Patrizio, Clin Obstet Gynecol 2010
ASRM Guidelines 2013
Winkler-Crepaz et al. Minerva Endocrinol 2015

FertiPROTEKT

Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- & Strahlentherapie

Frauenheilkunde

Innsbrucker Konzept zum Fertilitätserhalt

Frauenheilkunde

FertiPROTEKT
Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- & Strahlentherapie

Schutz durch "Downregulation" → **GnRH-Analoga**

Erhalt funktionsfähigen Gewebes → **Transposition vor Radiatio**

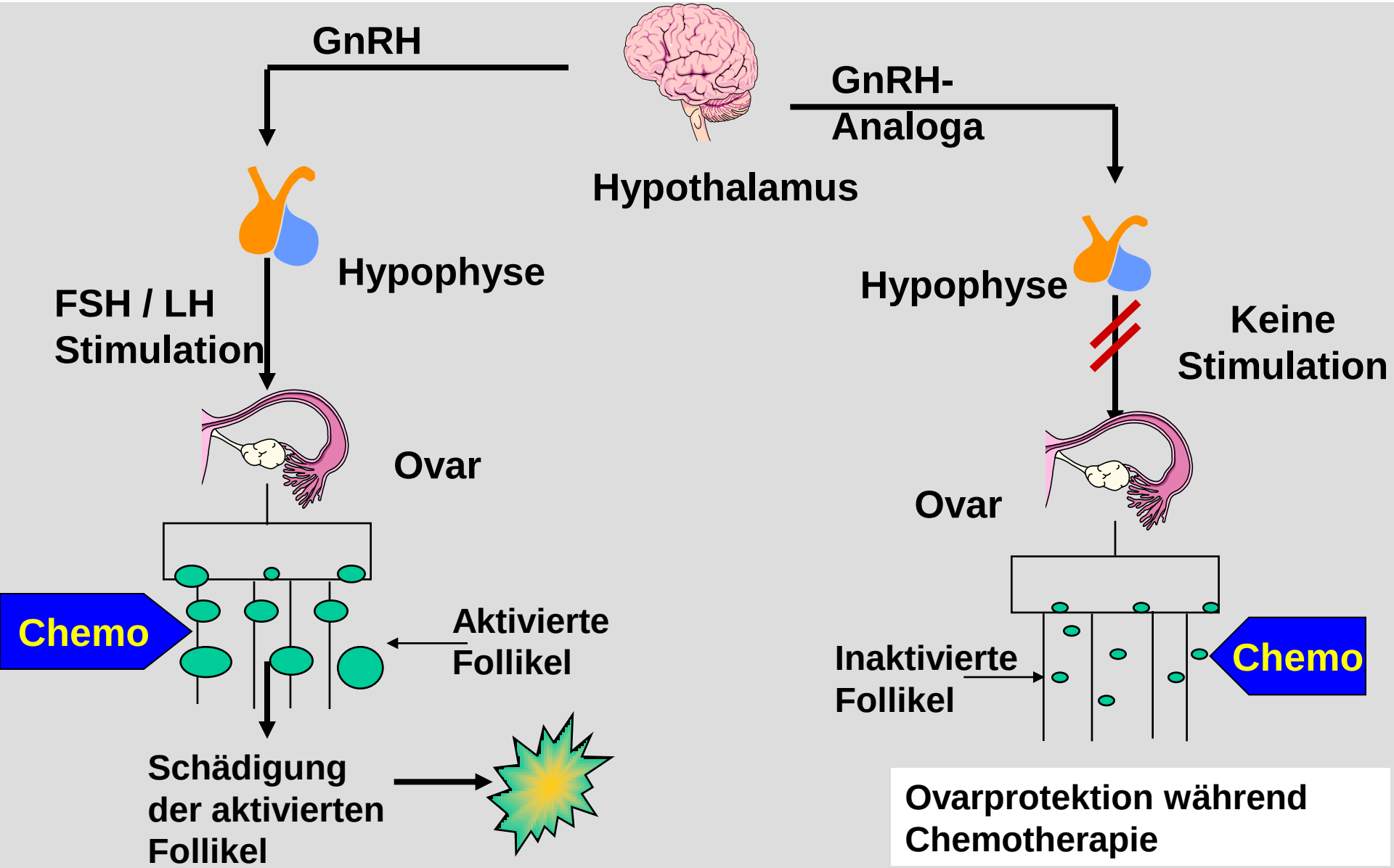
Erhalt funktionsfähigen Gewebes → **Kryokonservierung von Ovarialgewebe**

Kryokoservierung von Embryonen oder Eizellen → **IVF-Behandlung**

Zervomanolakis, Wildt et al. J Gynäkol Endokrinol 2008

Modell der Ovarprotektion mit GnRH-Analoga

Blumenfeld et al., Hum Reprod. 1996



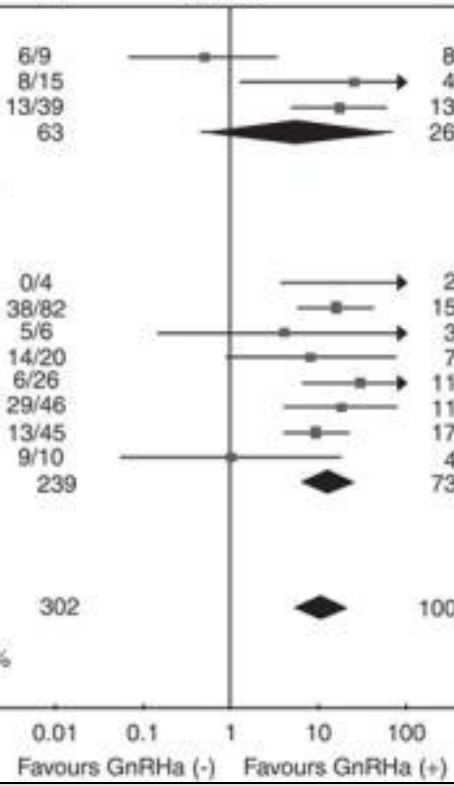
Ovarprotektion während Chemotherapie

Metaanalyse GnRH-Analoga und Ovarialprotektion

Frauenheilkunde

Review: GnRH agonist for fertility preservation
Comparison: 01 GnRH agonist for ovarian protection after chemotherapy
Outcome: 01 Ovarian function

Study or sub-category	GnRHa (+) n/N	GnRHa (-) n/N	OR (random) 95% CI	Weight %	OR (random) 95% CI
01 Randomized controlled trials					
Waxman, 1987	4/8	6/9		8.32	0.50 [0.07, 3.55]
Giuseppe, 2007	14/14	8/15		4.50	25.59 [1.29, 506.45]
Badawy, 2009	35/39	13/39		13.63	17.50 [5.11, 59.88]
Subtotal (95% CI)	61	63		26.45	5.76 [0.47, 71.03]
Total events: 53 (GnRHa (+)), 27 (GnRHA (-))					
Test for heterogeneity: Chi?= 9.81, df = 2 (P = 0.007), I?= 79.6%					
Test for overall effect: Z = 1.36 (P = 0.17)					
02 Nonrandomized studies					
Pereyra Pacheco, 2001	12/12	0/4		2.67	225.00 [3.86, 13113.77]
Blumenfeld, 2005	70/75	38/82		15.80	16.21 [5.93, 44.32]
Dann, 2005	7/7	5/6		3.66	4.09 [0.14, 120.69]
Somers, 2005	19/20	14/20		7.01	8.14 [0.88, 75.48]
Castelo-Branco, 2007	27/30	6/26		11.33	30.00 [6.68, 134.68]
Brumenfeld, 2008	63/65	29/46		11.11	18.47 [4.00, 85.26]
Huser, 2008	57/72	13/45		17.30	9.35 [3.96, 22.10]
Nitzschke, 2009	9/10	9/10		4.66	1.00 [0.05, 18.57]
Subtotal (95% CI)	291	239		73.55	13.00 [7.37, 22.92]
Total events: 264 (GnRHa (+)), 114 (GnRHa (-))					
Test for heterogeneity: Chi?= 7.61, df = 7 (P = 0.37), I?= 8.0%					
Test for overall effect: Z = 8.86 (P < 0.00001)					
Total (95% CI)	352	302		100.00	10.57 [5.22, 21.39]
Total events: 317 (GnRHa (+)), 141 (GnRHa (-))					
Test for heterogeneity: Chi?= 18.36, df = 10 (P = 0.05), I?= 45.5%					
Test for overall effect: Z = 6.55 (P < 0.00001)					



Kim, Clin Obstet Gynecol 2010

GnRH-Analoga zur Ovarialprotektion beim Mamma-Ca

Frauenheilkunde

Table 3. Pregnancy Outcomes.

Outcome	Chemotherapy Alone (N=113)	Chemotherapy plus Goserelin (N=105)	Odds Ratio with Goserelin	P Value*
Attempted pregnancy — no. of patients (%)	18 (16)	25 (24)	1.78	0.12
Achieved pregnancy — no. of patients (%)	12 (11)	22 (21)	2.45	0.03
≥1 delivery — no. of patients (%)	8 (7)	16 (15)	2.51	0.05
Delivery or ongoing pregnancy — no. of patients (%)	10 (9)	19 (18)	2.45	0.04
Babies born — no.†	12	18		
Ongoing pregnancies at last report — no.	3	5		
Adverse pregnancy event — no. of events				
Miscarriage	5	4		
Elective termination	3	2		
Delivery complication	2	2		

* P values were adjusted for the stratification factors of age and type of planned chemotherapy. The cutoff date for data analysis was January 22, 2014; data up to that date are included.

† This category may include more than one baby born to a woman.

Moore HC et al. NEJM 2015

Orale Kontrazeptiva zur Ovarialprotektion

Frauenheilkunde

- **Longhi et al. Oncol Rep 2003:**

  Patienten mit Osteosakrom mit Hochdosis-Chemotherapie:

  POF in OC 3 / 19

  POF in controls 3 / 71

- **Behringer et al. J Clin Oncol 2005:**

Table 16. Menstrual Status After Therapy According to the Use of Oral Contraception (other and unknown excluded)

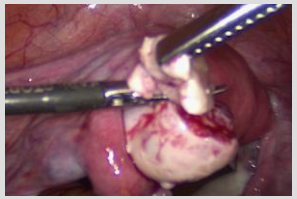
	Amenorrhea		Regular Cycle		All	
Oral Contraception	%	No.	%	No.	%	No.
No	44.1	64	55.9	81	100	145
Yes	10.1	7	89.9	62	100	69
All		71		143	100	214

NOTE. $P < .0001$ for the comparison of oral contraception, yes *v* no (other excluded).

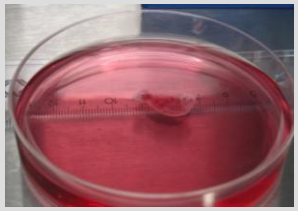
Zusätzlicher Nutzen:

Kontrazeption, Hormon-Therapie unter CTX

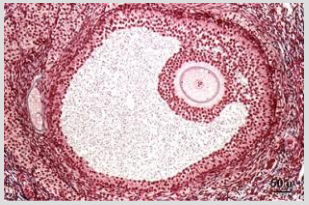
Methodik der Kryokonservierung



Laparoskopie + Ovarteilresektion



Histologische Untersuchung - Auswertung Follikeldichte



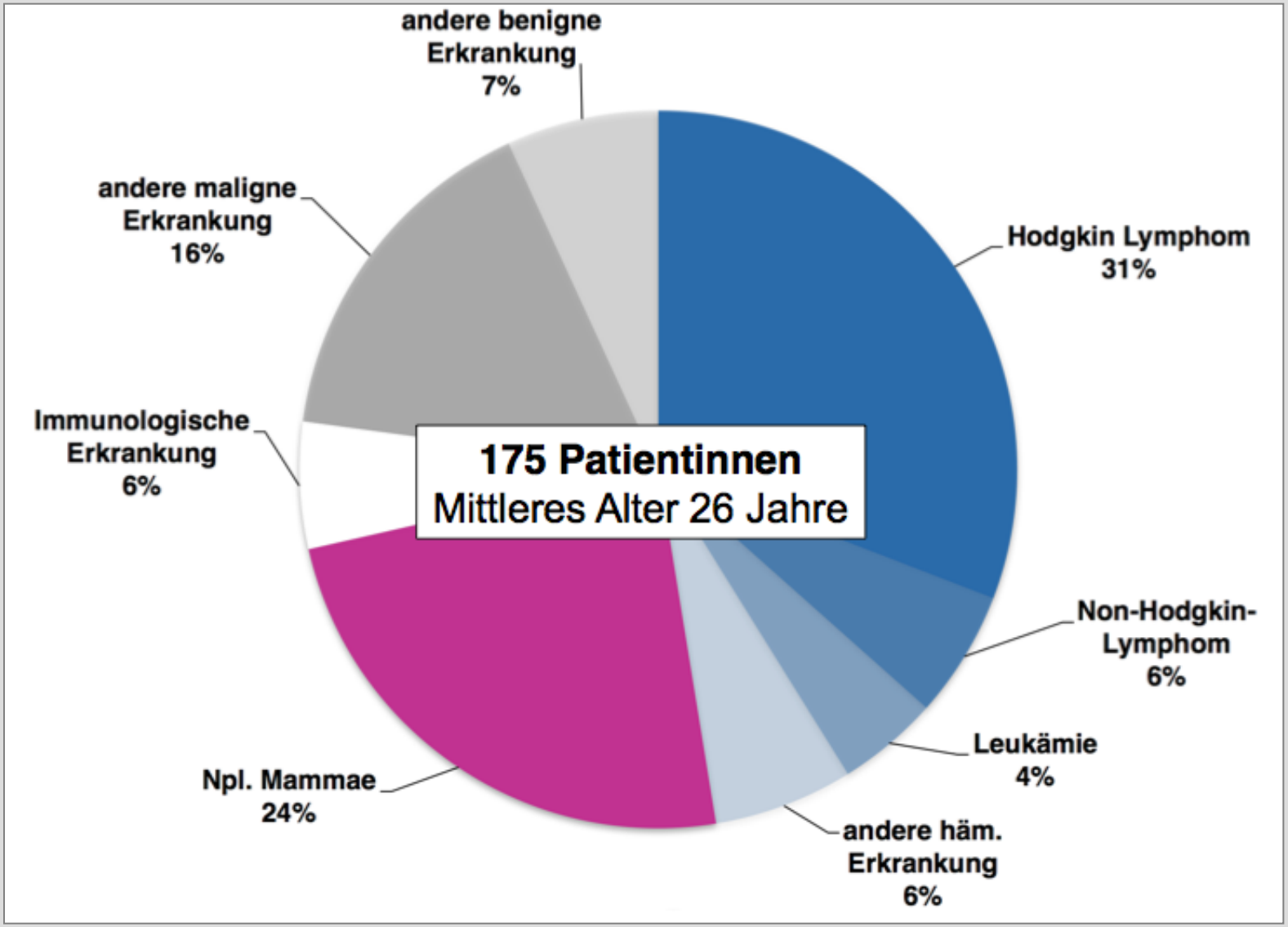
Zerkleinerung des Präparates

Einfrierverfahren

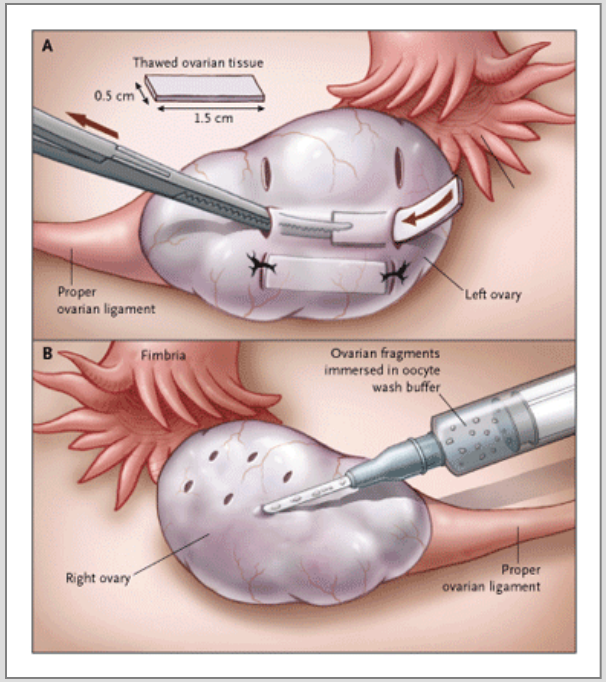
Zervomanolakis, Wildt et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007

Innsbrucker Kryobank

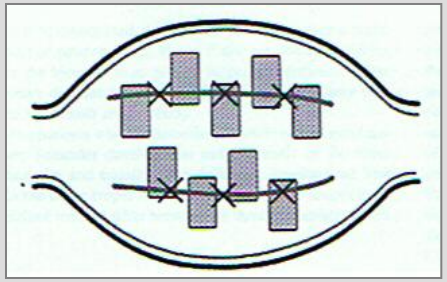
2003 - 2015



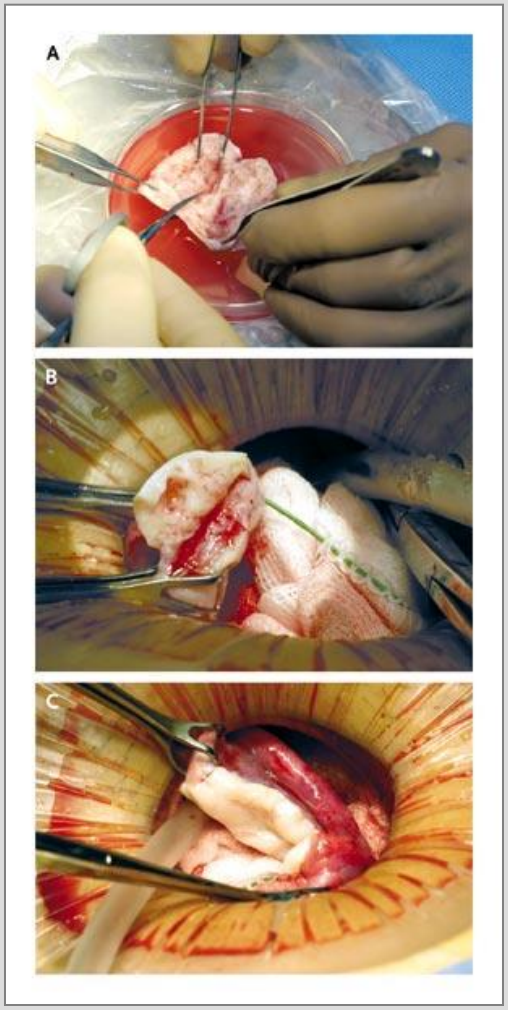
Orthotope Retransplantation von Ovarialgewebe



Meirow, N Engl J Med 2005



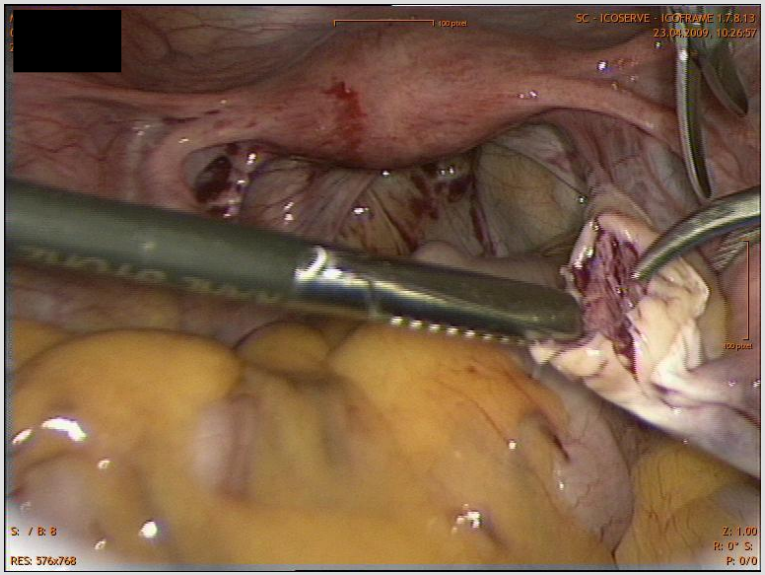
Andersen CY, Hum Reprod 2008

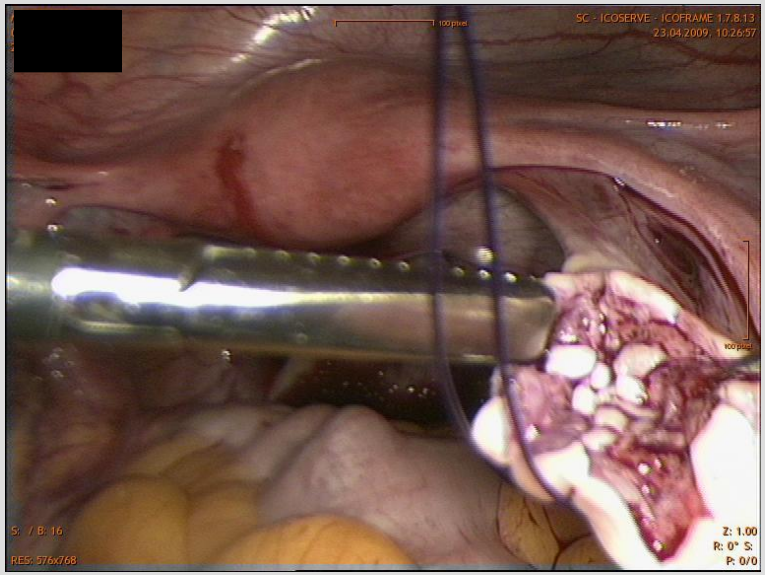


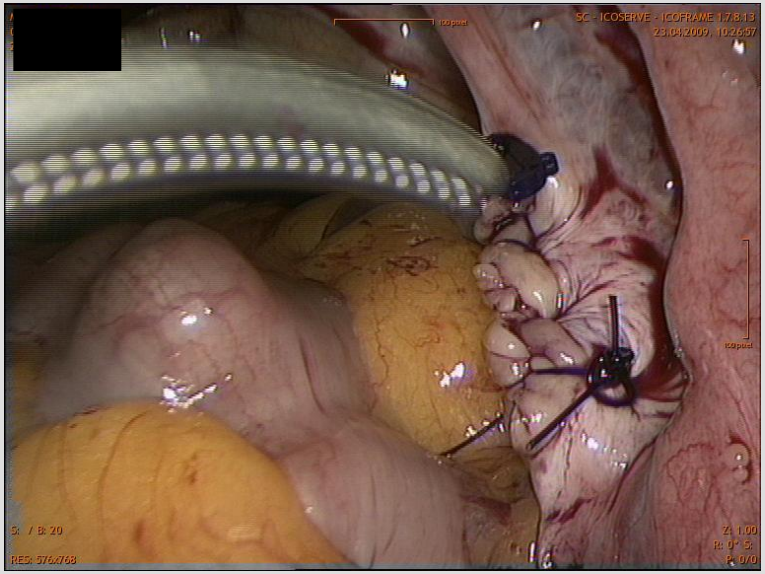
Minilaparotomie
Silver, Hum Reprod 2008

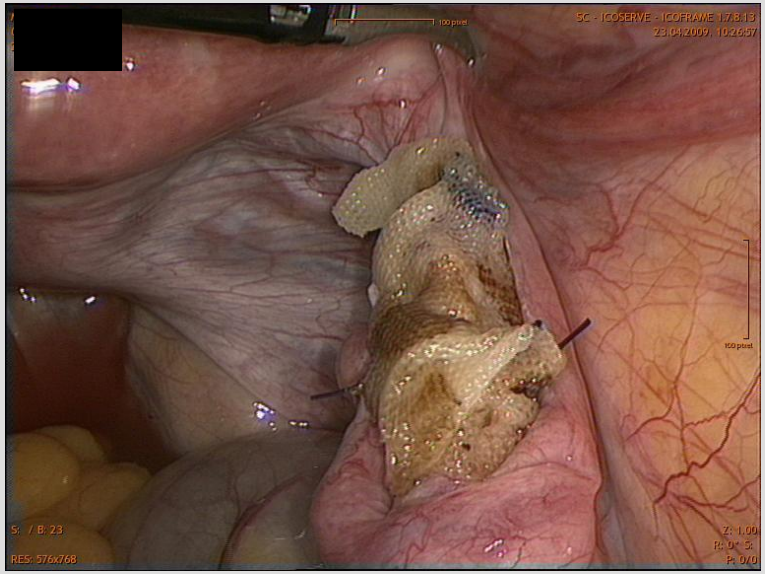
Fallbericht aus Innsbruck – 1. Retransplantation von Ovarialgewebe

Frauenheilkunde

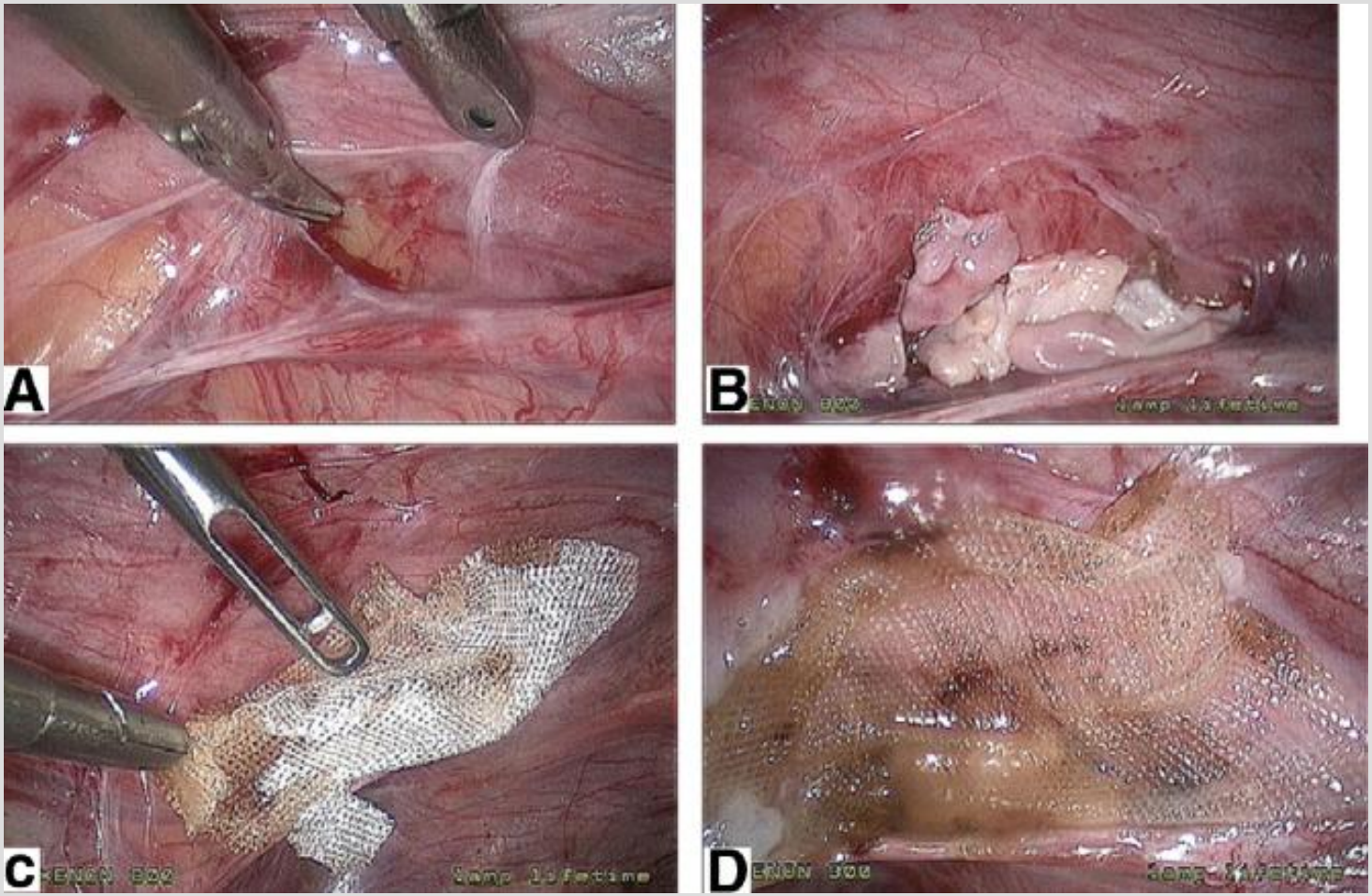








Autotransplantation am Beckenwand



Donnez J. et al. Fertil Steril 2012

Geburten nach Retransplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe

Frauenheilkunde

Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue

J Donnez, M M Dolmans, D Demylle, P Jadoul, C Pirard, J Squifflet, B Martinez-Madrid, A Van Langendonckt

Lancet 2004; 364: 1405–10

Published online

CASE REPORT

Retransplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue: the First Live Birth in Germany

Dtsch Arztebl Int 2012; 109(1-2): 8-13; DOI: 10.3238/arztebl.2012.0008

Müller, A; Keller, K; Wacker, J; Dittrich, R; Keck, G; Montag, M; Ven, H v d; Wachter, D; Beckmann, M W; Distler, W

→ Aktuell sind über 60 Lebendgeburten nach Retransplantation von Ovarialgewebe publiziert

Funktionsdauer der Transplantate in Dänemark

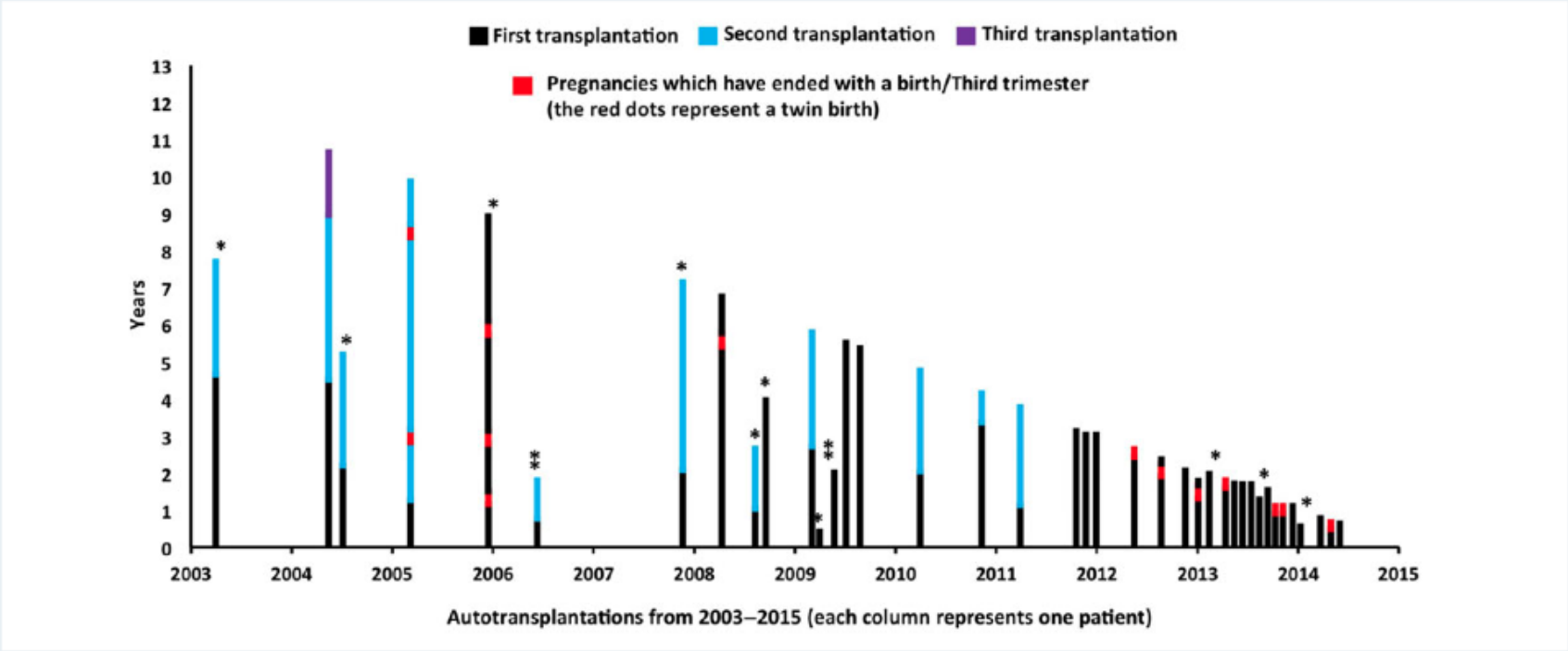


Figure 2 Duration of grafts and births/third trimester pregnancies in patients who had frozen/thawed ovarian tissue transplanted. One asterisk depicts patients whose graft(s) has stopped functioning. Two asterisks depict patients who are deceased.

Jensen AK et al. Hum Reprod 2015

Retransplantation

	Transplanted women	Women who conceived	Women who gave birth	Livebirths	Miscarriages
Donnez, Dolmans team	13	3	3	6*†	..
Andersen, Macklon team	25	6	4	6*†	2
Pellicer team	22	4	3	4	1
Dittrich team	20	7	4 (+2)‡	4 (+2)‡	1
Total	80	20	14	20	..

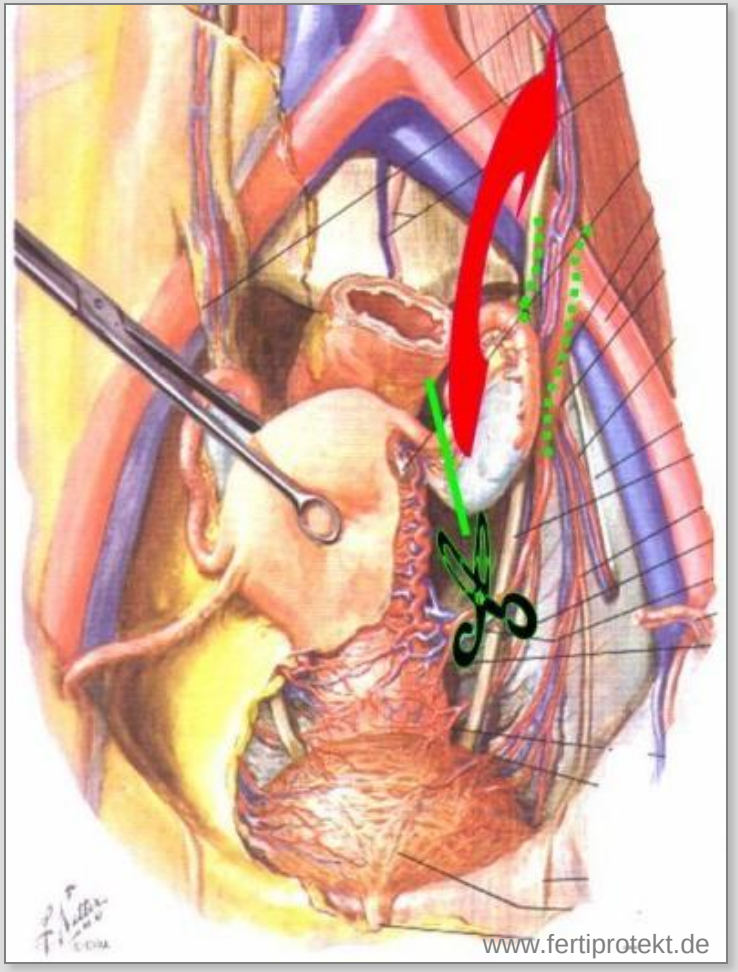
Data are numbers. ..=not applicable. *One woman delivered twice. †One woman delivered three times. ‡Two ongoing pregnancies.

***Table*: Data from four fertility centres**[3-6]

Unter 80 Retransplantationen ist die Schwangerschaftsrate 25 %

Donnez J. et al. Lancet. 2015

Transposition der Ovarien



Ziel

Reduktion der ovariellen Strahlenbelastung

2 Gray => 50% Verlust der Primordialfollikel

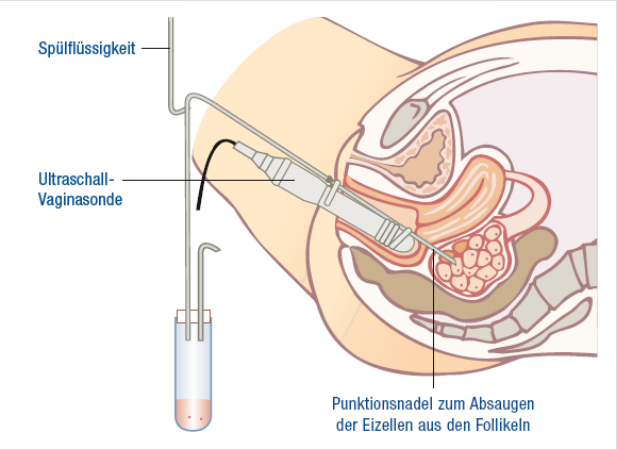
15 Gray => 100% POI (Alter >20 Jahre)

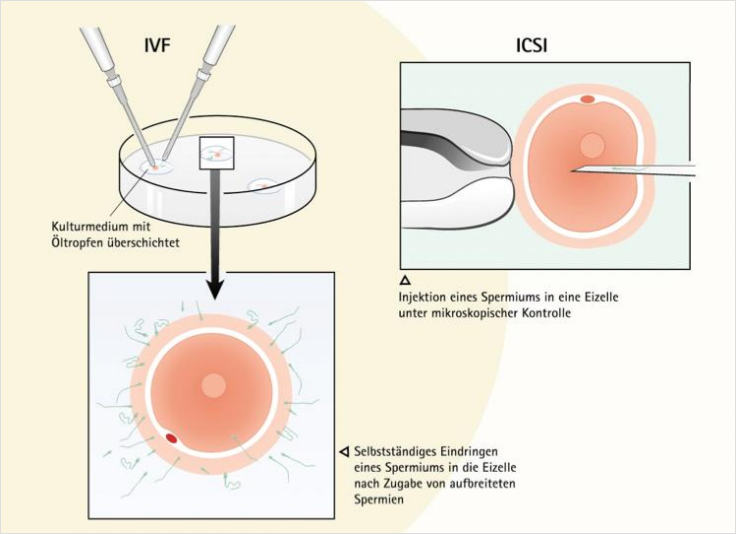
Effektivität

- Häufiger Fertilitätserhalt nach lateraler als nach medialer Transposition
- 10 cm vom Strahlenfeld entfernt => nur 10% Strahlungsdosis

Howard, J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1997
Donnez et al., Hum Reprod 1998
Chambers et al., Gynecol Oncol, 1990

IVF mit Kryokonservierung von Oozyten/Embryonen





K. Winkler-Crepaz, W. Biasio, Innsbruck

Kryokonservierung von Oozyten/Embryonen

Frauenheilkunde

- **Routineverfahren**
- Ovarielle Stimulation zu In-vitro-Fertilisation
  - Stimulationsdauer: 10-14 Tage
- Risiken: Überstimulation, Östrogenanstieg, Zeit

W. Biasio, Innsbruck

- Schwangerschaftsraten: 4,5-12% pro aufgetauter Oozyte
- ca. 20 Oozyten sollten gewonnen werden
- Lebendgeburtenrate/Kryo-Embryotransfer: ~30-40%

Cobo et al., Hum Reprod 2010
Rienzi et al., Hum Reprod 2010
Practice Committee of the ASRM, Fertil Steril 2013

Fertilitätserhalt bei Männern

- Kryokonservierung von Spermien

Androprotect -
Netzwerk zur männlichen Fertilitätsprotektion

Frauenheilkunde

- Hodengewebebank Universitätsklinikum Münster
- Oncofertility (USA): Protokoll zur Gewinnung Hodengewebe
- Jedoch noch experimentell

Autologous ectopic grafting of cryopreserved testicular tissue preserves the fertility of prepubescent monkeys which receive a sterilizing cytotoxic therapy

Kirsi Jahnukainen[1,2,3], **Jens Ehmcke**[1,4,5], **Mirja Nurmio**[6], and **Stefan Schlatt**[1,4,*]

Jahnukainen et al. *Cancer Res 2012*

Schwangerschaft nach einer Krebserkrankung: Ist das für die Patientin sicher?

Frauenheilkunde

- Keine Beeinträchtigung der Prognose durch eine Schwangerschaft nach Mammakarzinom (unabhängig vom Hormonrezeptorstatus des Tumors)
  - Mammakarzinompatientinnen die nach der Therapie schwanger wurden haben eine 41% niedrigere Mortalität als jene die nicht schwanger wurden
- Im Optimalfall 1 Jahr bis zum Eintritt einer Schwangerschaft abwarten
  - Aufklärung über Rezidivrisiko

Azim et al. Eur J Cancer 2011
Azim et al. J Clin Oncol 2103
Meirow, Clin Obstet Gynecol 2010

Schwangerschaft nach einer Krebserkrankung: Ist das für die Kinder sicher?

Frauenheilkunde

- Keine Unterschiede im Neonatologischen Outcome der Kinder onkologischer PatientInnen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung
- Keine Zunahme von fetalen Fehlbildungen nach CTX, sofern nach der letzten CTX mindestens <u>ein Jahr</u> vergangen ist
- Abortrisiko nach Mammakarzinom möglicherweise erhöht
- Niedrigeres Geburtsgewicht nach Bestrahlung im Bereich der Gebärmutter (> 5 Gy)
- Wahrscheinlich keine Erhöhung von Kongenitalen Anomalien oder Krebserkrankungen bei Kindern von Vätern die eine CTX erhielten

Winther et al. Jl Clin Oncol 2012
Lawrenz et al. Onkologie 2012
Lambertini et al. BMC Med 2016
Dohle Int Jl Urology 2010
Green et al. Jl Clin Oncol 2009

Entscheidungsfindung

Frauenheilkunde

Stärke des Kinder-wunsches

Belastung durch die Maßnahmen der Fertilitäts-protektion

- Stabile Partnerschaft war ein zusätzlicher wichtiger Faktor für die Entscheidung
- Fragebogenstudie aus den Niederlanden, wo alle fertilitätsprotektiven Maßnahmen von der öffentlichen Hand übernommen werden!

Baysal et al. Hum Reprod 2015

Entscheidungsfindung

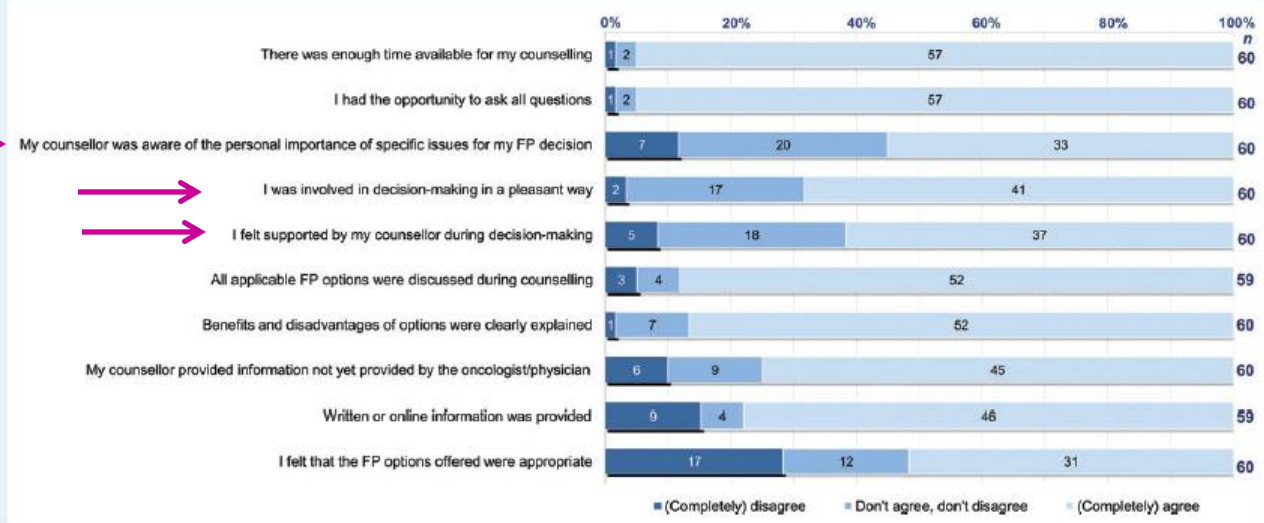


Figure 2 Patients' experiences with fertility preservation consultation (FPC). Percentages of patients (completely) disagreeing; not agreeing and not disagreeing or (completely) agreeing with 10 Likert scale items assessing experiences with the communication and patient involvement during FPC as well as the content of FPC.

- Entscheidungskonflikte waren am größten bei junge Patientinnen, Frauen ohne feste Partnerschaft und wenn wenig Zeit bis zum Therapiestart vorhanden war
- Größere Entscheidungskonflikte führten auch eher zu späterem Bedauern der Entscheidung

Bastings et al. Hum Reprod 2014

Psychologisches Outcome

Frauenheilkunde

Review Article

Impact of Fertility Preservation Counseling and Treatment on Psychological Outcomes Among Women With Cancer: A Systematic Review

Neha A. Deshpande MD[1,2]; Ilana M. Braun MD[1,3,4]; and Fremonta L. Meyer MD[1,3,4]

- Die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion verbesserte das Coping mit der Erkrankung
- Umfassende Beratung an sich führte langfristig zu Zufriedenheit mit der Entscheidung
- Beratung verbesserte die physische QOL und zeigte eine tendenziell verbesserte psychologische Lebensqualität

➢ Zeitnahe, standardisierte Beratung, schriftliche Information wurden gewünscht

➢ Beratung ist wichtig, unabhängig vom Alter oder der Parität der Patientin

Deshpande et al. Cancer 2015

Psychologisches Outcome

- Fertilitätsprotektion verbessert das Coping mit der malignen Erkrankung
- Frauen sehen ihre kryokonservierten Embryonen und Eizellen als zukünftige Kinder – *Es gibt ein Leben nach der Krebserkrankung!*
- Fertilitätsprotektion verbessert die subjektive Wahrnehmung der Krebstherapie

Treves et al. Future Oncology 2014

Zusammenfassung I

Frauenheilkunde

- ✓ Bis zu 60 % der jungen onkologischen Patientinnen leiden an therapie-bedingten Spätfolgen.
- ✓ Ovarschutz mit GnRH-Analoga während gonadotoxischer Therapie erscheint sinnvoll.
- ✓ Konventionelle ART mit Kryokonservierung von Embryonen und / oder maturen Oozyten ist zu favorisieren.
- ✓ Kryokonservierung von Ovarialgewebe ist eine viel versprechende Methode. 60 Geburten nach Retransplantation weltweit publiziert.
- ✓ Kryokonservierung von Spermien ist seit Jahren etabliert.

Zusammenfassung II

Frauenheilkunde

- ✓ Fertilitätsprotektive Beratung ist für alle Frauen, Männer (und Kinder), die an Krebs erkrankt sind, wichtig
- ✓ Im Beratungsgespräch sollen PatientInnen neben ausführlichen Informationen auch Unterstützung für die Entscheidungsfindung erhalten
- ✓ Fertilitätsprotektion scheint auch die physische und psychische Belastung durch die Krebserkrankung positiv zu beeinflussen

Take home message

Frauenheilkunde

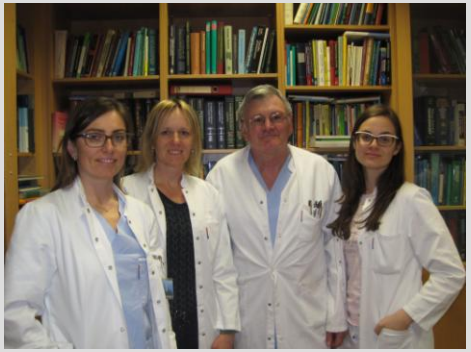
Aufklärung der PatientInnen über die Möglichkeiten fertilitätserhaltender Methoden vor jeder gonadotoxischen Therapie

FertiPROTEKT

Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- & Strahlentherapie

Frauenheilkunde

*Ferti*PROTEKT-Arbeitstreffen in Innsbruck
17-18 März 2017



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !