



Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 42

Fortpflanzungsfähigkeit nach Bestrahlung

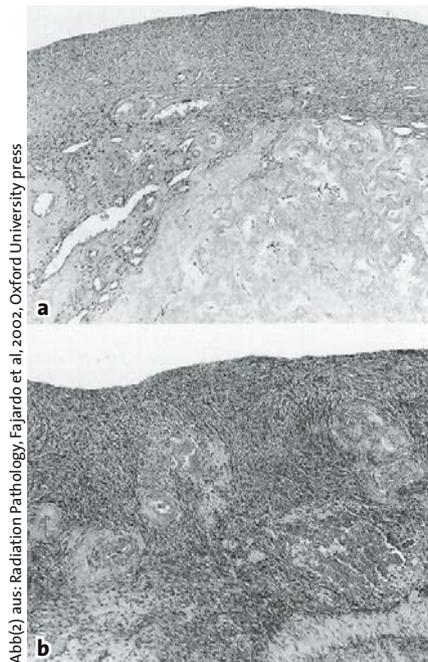
Immer öfter wird nach einer Tumorthherapie die Frage nach der Fortpflanzungsfähigkeit gestellt. Betroffen sind vor allem Überlebende einer Krebserkrankung im Kindesalter, aber auch junge Frauen mit Brustkrebs und junge Männer mit Hoden- oder Prostatakrebs.

Sowohl Frauen als auch Männer sind nach Strahlentherapie eines Tumors von Fortpflanzungsstörungen betroffen, wobei sich je nach Entität und Behandlungsregime charakteristische Veränderungen an den Organen entwickeln. Auch eine hochdosierte Bestrahlung der hormonellen Zentren, vor allem Hypothalamus und Hypophyse, kann zu Fortpflanzungsstörungen führen.

Funktionsstörungen — des Ovars

Die Strahlenempfindlichkeit der Ovarien ist abhängig von der Anzahl der Eizellen und damit vom Alter der Frau, bei zunehmender Strahlenempfindlichkeit mit steigendem Alter. Bis zu einer Dosis von 0,5 Gy ist am Ovar kein Schaden nachweisbar. In der Regel gilt, dass bis 1,5 Gy ein Erhalt der Ovarialfunktion möglich ist und dass Dosen von 4–18 Gy zu Sterilität führen. Diese Dosisangaben zeigen den großen Graubereich an, in dem sowohl Erhalt als auch Zerstörung der Funktion möglich ist. Grundsätzlich kann man sagen, dass Ovarien durch die Bestrahlung mit einer nicht-sterilisierenden Dosis um ca. 10 Jahre voraltern. Frauen, bei denen nach Bestrahlung noch ein Zyklus auftritt, müssen deshalb mit einer vorgezogenen Menopause rechnen. Morphologisch finden sich bei bestrahlten Ovarien kleinere Follikel, die Zahl antraler Follikel ist reduziert, insbesonde-

re der Anteil kleiner antraler Follikel. In der Histologie zeigen sich eine kortikale Atrophie und eine hyaline Fibrose (Abb. 1 a und b). Im Ultraschall sind Ovarien von bestrahlten Frauen mit spontanem Zyklus kleiner als die Ovarien nicht-bestrahlter Frauen, aber größer als die Ovarien von Frauen ohne spontanen Zyklus nach Bestrahlung (Larsen et al.). An den Granulosazellen, zuständig für die Ernährung der Eizellen und die Hormonproduktion, finden sich auch nach kleinen Bestrahlungsdosen Pyknosen und degenerative Veränderungen.



Abb(2) aus: Radiation Pathology, Fajardo et al, 2002, Oxford University press

Abb. 1: a) Histologischer Schnitt durch ein Ovar; b) Ovar nach Bestrahlung mit kortikaler Atrophie und hyaliner Fibrose.



© Photo Disc

Die Inzidenz der Ovarialinsuffizienz (OI) wurde in vielen Studien erfasst. Bei Mädchen nach 20–30 Gy Ganzabdomen-Bestrahlung zeigte sich bei 71% eine sofortige OI, bei den anderen eine vorgezogene Menopause. Eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) mit 10–16 Gy resultierte in 90% der Fälle in einer OI, die Konditionierung vor Knochenmarkstransplantation mit Cyclophosphamid oder Busulfan ohne TBI nur in 68%. Je höher die Dosis am Ovar ist, desto seltener sind eine normale Zyklusaktivität und intakte Schwangerschaften zu erwarten. Kann ein Ovar geschont werden beträgt das Risiko einer OI ungefähr 50%.

Wesentlich für die Frage nach dem Erhalt der Ovarialfunktion während der Tumorthherapie ist das Gesamtbehandlungskonzept. Viele Chemotherapie-Schemata führen außerdem zu einer vorgezogenen Menopause, dazu gehören neben Schemata aus der Kinderonkologie auch solche aus der Behandlung des Mamma-Karzinoms. Alkylantien bergen auch bei präpubertären Mädchen das Risiko für eine OI, allerdings ist dies deutlich geringer als bei erwachsenen Frauen. Eine anthrazylinhaltige Chemotherapie allein hat bei 38% der Frauen eine OI zur Folge.

Die Chemotherapie des M. Hodgkin mit MVPP, MOPP oder ChVPP erzeugt bei Frauen unter 30 in 19–52% eine Ovarialinsuffizienz, bei Frauen über 30 in 50–89%. Diese Zahlen zeigen, dass durch die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung am Ovar in vielen Fällen keine Restfunktion erhalten bleiben kann.

Grundlage des Beitrags ist der Vortrag „Fortpflanzungsfähigkeit nach Bestrahlung – Biologische Veränderungen“ gehalten auf der auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie.

— des Uterus

Auch die Gebärmutter wird durch eine Strahlentherapie im Becken verändert. Morphologisch werden Atrophie und Fibrose der Muskulatur, Mikroangiopathie der Gefäße mit verminderter Durchblutung und eine Reduktion der Sekretproduktion durch die Drüsen beobachtet. Als klinische Konsequenz ist der Uterus einer Frau, die im Kindesalter eine Bestrahlung des Beckens erhielt, kleiner und funktionell eingeschränkt. Bei diesen Frauen kommt es (wenn die Ovarialfunktion erhalten blieb) zu mehr Aborten im mittleren Schwangerschaftstrimester, mehr Frühgeburten und mehr Kindern mit einer intrauterinen Wachstumsverzögerung. Ein wesentlicher Einfluss der Chemotherapie auf die Funktion des Uterus wurde bisher nicht nachgewiesen.

— der Vagina

Die Veränderungen der Vagina nach Bestrahlung sind für die Fortpflanzung weniger bedeutsam. Beobachtet werden eine Schrumpfung und erhöhte Vulnerabilität der Schleimhaut sowie eine gestörte Schutzfunktion durch die chronische Reduktion der Döderlein-Flora.

— des Hodens

Im reifen Hoden unterliegen die Keimzellen einer kontinuierlichen Reifeteilung, wobei der Zeitraum für die Entwicklung eines Spermiums aus einer Stammzelle ca. 67 Tage beträgt. Daher finden sich im Hoden immer Keimzellen unterschiedlicher Reifungsstadien (Abb. 2a). Die Sertoli-Zellen bilden das Mikromilieu für die Entwicklung, Reifung und Freisetzung der Keimzellen, in den Leydig-Zellen findet die Hormonproduktion statt.

Morphologisch führt die Bestrahlung zu einer Abnahme der Keimzellschicht, es finden sich keine Spermatozoen mehr, im Lumen des Samenkanälchens werden nekrotische Zellen beobachtet (Abb. 2b). Anfangs ist das Stroma unverändert, erst Monate bis Jahre nach Bestrahlung findet sich dann eine Verdickung von Lamina propria und Basalmembran, eine Stromafibrose und eine Zunahme der Leydig-Zellen. Endoluminal liegen Sertoli-Zellen und Debris (Abb. 2c).

Auch am Hoden ist die Empfindlichkeit der Keimzellen abhängig vom Entwicklungsstadium. Frühe Reifungsstadien (Spermatogonien) können bereits bei einer Dosis von $<0,5$ Gy letal geschädigt werden, mit zunehmender Reife steigt die Strahlentoleranz deutlich an, bis hin zu > 10 Gy für Spermatiden und mehreren 100 Gy für reife Spermien. Bei Strahlenexposition werden deshalb die frühen Vorstufen abgetötet, während die vorhandenen Zellen späterer Stadien die normale Reifung weiter durchlaufen. Deshalb tritt eine Oligo- oder Azoospermie – außer bei hohen Dosen (> 4 Gy) – frühestens nach ca. 45 Tagen auf. Für die Erholung der Keimzellreifung werden ca. 2 Wochen pro 1 cGy geschätzt, mit einer entsprechenden Spannweite. Ab 4 Gy ist keine Erholung mehr zu erwarten. Berücksichtigt werden muss jedoch, dass auch bei Oligospermie noch eine gewisse Befruchtungsfähigkeit vorliegen kann, wobei die Spermien jedoch genetische Schäden tragen können; nach einer Strahlenbelastung der Hoden sollte deshalb für einen gewissen Zeitraum (die Empfehlungen reichen von 1 bis 3 Jahren) effektiv verhütet werden. Die (ruhenden) Stammzellen von Jungen sind deutlich weniger strahlenempfindlich als die aktiven Stammzellen nach der Pubertät.

Die Leydig-Zellen sind sehr viel strahlenresistenter als die Keimzellen; eine Dysfunktion findet sich erst ab 20 Gy bei Jugendlichen, bzw. ab 30 Gy beim Erwachsenen. Eine Schädigung äußert sich in Hormonmangelsymptomen (fehlende Geschlechtsreife bei Jungen, Libidoverlust, Impotenz).

Auch der Hoden ist, wie das Ovar, empfindlich gegenüber einer Chemotherapie, besonders gegen Alkylantien. Dieser Effekt wird durch eine infradiaphragmale Bestrahlung verstärkt. Bei Cyclophosphamid gelten 7,5 bis 10 g/m² Körperoberfläche als Grenzwert für den Erhalt der Hodenfunktion. Wird dieser Wert eingehalten, so findet sich in ca. 70% eine Erholung der Spermatogenese. Wird die Grenze überschritten, liegt diese Rate nur noch bei 10%. Die typischen Schemata bei Morbus Hodgkin (MOPP, COPP oder ChIVPP) führten in mehreren Studien zu einer permanenten Azoospermie bei 90% der Patienten. ABVD

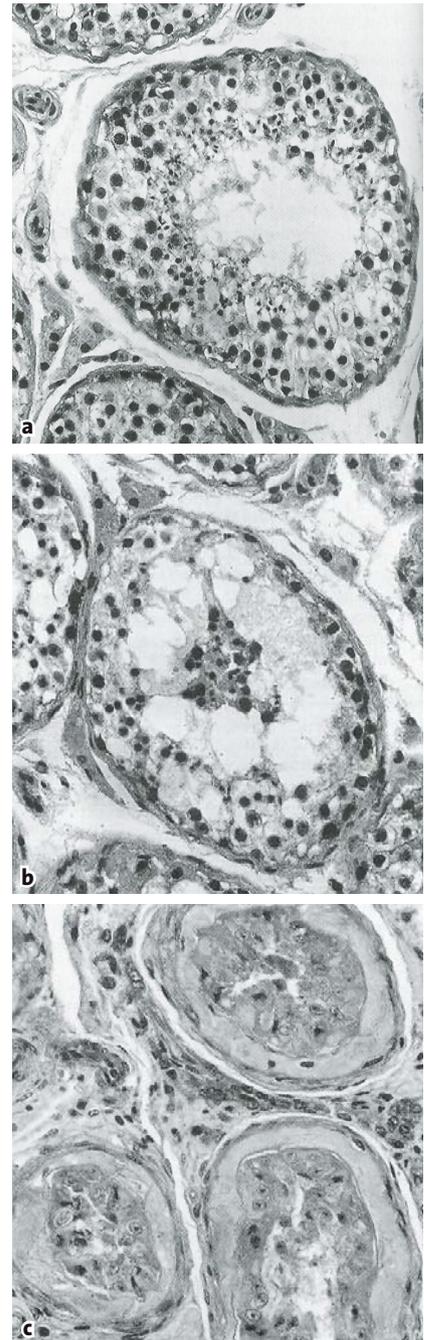


Abb 2: a) Normales adultes Samenkanälchen eines unbestrahlten Hodens, gekennzeichnet durch multiple Schichten von Keimzellen, Spermatozoen im Lumen, dünne, gleichm. Lamina propria, einzelne Leydig-Zellen; b) einige Tage nach RT: Abnahme der Keimzellschichten, Abwesenheit von Spermatozoen, nekrotische Zellen im Lumen, Stroma unverändert; c) Monate bis Jahre nach hoch dosierter Bestrahlung: Verdickung von Lamina propria und Basalmembran, Stromafibrose, Zunahme Leydig-Zellen, Sertoli-Zellen und Debris endoluminal.

hingegen löst meist nur eine temporäre Azoospermie (33%) oder Oligospermie (21%) aus, die häufig innerhalb von 1,5 Jahren rückläufig ist.

Ein wichtiger Aspekt beim Mann ist die durch Bestrahlung ausgelöste erektile Dysfunktion. Diese kann einerseits durch eine Schädigung der Leydig-Zellen mit nachfolgendem Testosteronmangel hormonell bedingt sein. Sie kann aber auch durch chronische Veränderungen an versorgenden (internen) Gefäßen des Penis vaskulär bedingt sein. Eine entsprechend hohe Dosisbelastung kann zudem zur Schädigung von Nervenbündeln im Beckenbereich führen und dadurch eine neurogene erektile Dysfunktion auslösen. Auch kann eine Fibrosierung zu einer direkten Corpus-cavernosum-Dysfunktion führen. Je nach der Ursache kann eine symptomatische Therapie in Betracht gezogen werden.

Humangenetische Aspekte

Das Risiko für genetische Effekte einer Strahlenexposition bezieht sich auf die Gefahr von Veränderungen im Erbgut, die bei den Nachkommen zu Erkrankungen führen können. Bisher gibt es beim Menschen keine gesicherten Befunde, die mit statistischer Signifikanz den Einfluss der Bestrahlung auf Erbschäden bei Nachkommen nachweisen. Die Abschätzungen des genetischen Strahlenrisikos basieren im Wesentlichen auf experimentellen Untersuchungen an Tieren.

Die Dosis, die zu einer Verdopplung der Rate an neu auftretenden Mutationen (nicht der Rate an in einer Population vorliegenden Mutationen!) führt, wird im Bereich von 1 Sv angenommen. Sofern beispielsweise in einer Bevölkerungsgruppe jeweils ein Elternteil 100 mSv an den Gonaden (Samen- bzw. Eizellen) erhält, kommt auf 1.000 Geburten im Mittel zusätzlich ein fehlgebildetes Kind zur Welt. Die Basisinzidenz an Fehlbildungen liegt in den Industrienationen bei 2–5%, d. h. bei 20 bis 50 fehlgebildeten Kindern/1.000 Lebendgeburten.

Wesentlich weniger klar ist die Situation nach Chemotherapie; hier fehlen breite experimentelle Serien. Es kann jedoch angenommen werden, dass aufgrund der qualitativ andersartigen Chromosomenschädigung (Basenschäden gegenüber meist zytoletalen DNA-

Strangbrüchen bei Strahlung) das Risiko möglicherweise deutlich höher ist.

Psychologische Aspekte

Die Patient und Eltern, mit denen man über diese Fragen reden muss, sind in einer ausnehmend schwierigen Situation. Zum einen wurde bei ihnen oder bei ihrem Kind eine Tumorerkrankung neu diagnostiziert. Der Schreck über die Diagnose und die Angst vor dem Tod durch die Erkrankung sind noch ganz frisch und dominieren alle anderen Gedanken. Über die Zeit danach, die Zeit in zehn oder zwanzig Jahren, machen sich Betroffene nur in den wenigsten Fällen Gedanken.

Um so mehr ist es die Verantwortung des Therapeuten, schon vorher die langfristige Lebensqualität der Patienten im Auge zu haben und einfühlsam und kompetent das schwierige Thema Sexualität und Fortpflanzung anzusprechen. Je emotionaler und komplexer ein Thema ist, desto wichtiger sind die sachlichen Informationen. Der Berater sollte also vor Gesprächsbeginn abschätzen, wie wahrscheinlich eine therapieinduzierte Infertilität ist und welche prophylaktischen/therapeutischen Maßnahmen für den individuellen Patienten zur Verfügung stehen.

Prophylaxe und Therapie

Eine zentrale Möglichkeit zur Prophylaxe von Fortpflanzungsstörung ist die Dosisreduktion oder -vermeidung. Diese kann bei der Frau z.B. durch Ovaropexie vor Strahlentherapie erreicht werden. Manche Fälle erlauben die Identifikation der Ovarien im Planungs-CT und eine entsprechende Berücksichtigung bei der Planung, die natürlich hinter dem Ziel der Tumorkontrolle zurückstehen muss. Beim Mann kann eine Hodenkapsel Streustrahlung vermindern, wenn der Hoden nicht direkt im Feld ist. Auch wenn diese nicht möglich ist, so kann doch meist durch Verlagerung des äußeren Genitale durch die Hand des Patienten während der Bestrahlung eine Dosisreduktion erreicht werden.

Eine andere therapeutische Option ist die Kryokonservation von Keimzellen oder Keimdrüsenewebe. Hierzu wird es einen eigenen Beitrag in der Fortbildungsreihe Supportivtherapie geben. Wesent-

lich ist bei allen Ansätzen (therapeutisch oder konservierend) die frühzeitige Aufklärung des Patienten und der rechtzeitige Einsatz der Maßnahmen vor dem Beginn der onkologischen Therapie.

Beratung unerlässlich

Die Beratung des Patienten muss immer das individuelle Risiko, die gesamte onkologische Therapie und die psychosoziale Situation des Individuums berücksichtigen. Nicht jeder Patient muss über Aspekte der therapiebedingten Fortpflanzungsstörungen aufgeklärt werden, jedoch ist abzusehen, dass derartige Aufklärungsinhalte zunehmend häufiger nötig sein werden. Die Beratung umfasst neben der Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß des Problems auch die individuellen Möglichkeiten zur Vorbeugung, beispielsweise durch Keimzell-Konservierung. In manchen Fällen wird jedoch auch die Dringlichkeit der Tumorbehandlung zu hoch sein, um rechtzeitig konservierende Maßnahmen einzuleiten.

Autoren:

Dr. med. Dorothea Riesenbeck, Herne
Prof. Dr. med. vet. Wolfgang Dörr, Dresden

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dorothea Riesenbeck
Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie am Marienhospital I
Ruhr-Universität Bochum
Höltkeskampring 40, 44625 Herne
E-Mail: dorothea.riesenbeck@
marienhospital-herne.de

Für den Arbeitskreis
Supportive Maßnahmen in der Onkologie
(ASO) innerhalb der Deutschen Krebsge-
sellschaft (DKG) und der Multinational
Association of Supportive Care in Cancer
(MASCC) zum Behandlungsmanagement.
www.onkosupport.de

Termine zum Thema Supportivtherapie

29.09.–01.10.05 in Genf, Schweiz
6th Meeting of SIOG
www.cancerworld.org

30.10.–03.11.05 in Paris, Frankreich
ECCO 13 – The European Cancer
Conference (ESTRO 24)
www.fecs.be