



Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 43

Prophylaxe von Fertilitätsstörungen nach Strahlentherapie

WOLFGANG DÖRR, THOMAS HERRMANN

Kinderwunsch nach Tumortherapie ist heute – bei zunehmend wirksameren und Heilung versprechenden Behandlungsansätzen von Krebserkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – immer häufiger ein Thema. Eine Bestrahlung oder Radiochemotherapie kann die Fortpflanzungsorgane nachhaltig schädigen (siehe IM FOCUS ONKOLOGIE 2005; 8 (7–8): 52–4). Aber welche prophylaktischen und therapeutischen Optionen gibt es, um die Fertilität nach Strahlentherapie zu erhalten?

Die Frage nach der Fortpflanzungsfähigkeit stellt sich nur für relativ wenige Krebspatienten, die ihre Tumorerkrankung überlebt haben, nämlich Kinder und Personen bis zu einem Alter von ≤ 50 Jahren. In einer durchschnittlichen universitären Strahlentherapie-Einrichtung macht diese Gruppe etwa 20% der Patienten aus.

Im Rahmen der leitliniengerechten Strahlentherapie ist für einige Tumor-entitäten eine hohe Gonadendosis – mit der Folge der Sterilität – unvermeidbar. Dies betrifft Patienten, die eine Ganzkörperbestrahlung erhalten oder Frauen mit gynäkologischen Tumoren nach Bestrahlung des Unterbauchs. Auch bei Männern kann – sofern kein Hodenschutz möglich ist – nach Bestrahlung des unteren Abdomens oder Beckenbereichs, bei Prostatatumoren meist auch nach vom Rektum ausgehender Bestrahlung, die Fertilität nicht erhalten werden. Gleiches gilt für Patienten nach intensiver Chemotherapie. Auch bei palliativer Bestrahlung wird nur selten das Problem

des Fertilitätsverlustes im Vordergrund stehen.

Es gibt keine Therapie

Eine Therapie der radiogen bedingten Fertilitätsstörungen existiert nicht! Prophylaktisch muss deshalb im Rahmen der Strahlentherapie die Dosis an den Gona-

den, ab 5 Gy ist kein Funktionserhalt möglich (Tab. 1). Dabei sind jüngere Frauen aufgrund des größeren „Vorrats“ an Keimzellen weniger empfindlich als ältere. Eine Chemotherapie ist für die Ovarien in der Regel weniger toxisch als die Bestrahlung.

Für die Klinik ergeben sich daraus folgende Konsequenzen:

- ▶ Befinden sich die Ovarien im Bestrahlungsfeld, so ist immer mit der Induktion der Menopause zu rechnen.
- ▶ Erhalten die Ovarien nur Streudosen, so ist das Lebensalter der Frau entscheidend für den Funktionserhalt.
- ▶ Tritt nach einer Therapie der Menstruationszyklus wieder ein, so ist auch anzunehmen, dass die Fertilität erhalten ist.

Eine Verlagerung der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld (Oophoropexie), kann

Folgen der Gonadenexposition bei der Frau		
Dosis [Gy]	Alter	Wirkung
0,6–1,5	15–40 Jahre	–
	>40 Jahre	mögliche Funktionsstörungen
2,5–5,0	15–40 Jahre	60% permanente, 40% temporäre Amenorrhoe
	>40 Jahre	100% permanente Amenorrhoe

Tabelle 1

den so gering wie möglich gehalten werden, wenn die Fortpflanzungsfähigkeit erhalten bleiben soll.

Prophylaxe bei Frauen

Die Schwellendosen für die Ovarien, nach denen ein permanenter Funktionsverlust auftritt, schwanken in der Literatur stark. Es muss davon ausgegangen werden, dass ab einer Dosis von 0,5 Gy temporäre Störungen auftreten können, ab 1–2 Gy muss mit einem kompletten Sistieren der Funktion gerechnet wer-

den, die Dosis bis auf die Streudosis aus den benachbarten Bestrahlungsfeldern verringern. Dosimetrische Berechnungen an den mit Clip markierten Ovarien zeigen zwar diese Dosisreduktion, jedoch ist trotzdem mit einer Funktionseinschränkung bei etwa 20–30% der Fälle zu rechnen, so dass Schwangerschaften bei diesen Patientinnen selten sind.

Prophylaxe bei Männern

Beim Mann treten Störungen der Spermienproduktion bereits ab Dosen am

Grundlage des Beitrags ist der Vortrag „Prophylaxe und Therapie von Fertilitätsstörungen nach Radiotherapie“, gehalten auf der auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie.



Folgen der Gonadenexposition beim Mann

Tabelle 2

Dosis [Gy]	Wirkung
0,1–0,3	temporäre Oligospermie (Reduktion der Spermienzahl)
>0,3	Aspermie (keine Spermien nachweisbar):
0,3–0,5	Beginn der Aspermie nach 4 Monaten
0,5–1,0	Beginn der Aspermie nach 3 Monaten
1,0–2,0	Beginn der Aspermie nach 2 Monaten
2,0–3,0	Beginn der Aspermie nach 1–2 Monaten

Hoden von 0,1 Gy auf. Höhere Dosen führen nach einer dosisabhängigen Zeitdauer zu einem kompletten Verlust der Spermienproduktion (Tab. 2). Diese Veränderungen können dosisabhängig über lange Zeiträume bis zu mehreren Jahren bestehen; die Erholungszeit beträgt ca. 2 Wochen/cGy (Grafik 1). Bei einer Dosis von 1,5 Gy muss mit einem permanenten Ausbleiben der Spermienproduktion gerechnet werden, ab 4 Gy ist keine Erholung mehr möglich.

Da die Hormonproduktion mit einer Schwellendosis im Bereich von 14–35 Gy deutlich weniger strahlempfindlich ist, ist die Sexualfunktion im Gegensatz zur Befruchtungsfähigkeit üblicherweise unbeeinträchtigt. Bei der Strahlenwirkung am Hoden zeigt sich ein negativer Einfluss der Dosis-Fraktionierung. Kleine Dosen pro Fraktion sind hier – im Gegensatz zu anderen Organen – wirksamer.

Zu beachten ist zudem die zusätzliche Beeinträchtigung der Spermienproduktion durch eine Chemotherapie (Grafik 2). Bei der Strahlentherapie im Unterbauch kann die Hodendosis effektiv durch einen Skrotalblock bzw. eine Hodenkapsel reduziert werden. So vermindert sich bei einer Seminombestrahlung die Hodendosis von ca. 2% ohne Hodenschutz über 1,7% bei konventioneller Abdeckung (1,5 cm Blei) auf 1% mit Skrotalblock; diese Dosis entsteht durch Streustrahlung im Körper des Patienten. Dies bedeutet jedoch, dass auch bei einer Zieldosis von 24 Gy (wie sie bei den extrem strahlenempfindlichen Seminomen im Bereich der paraaortalen Lymphknoten appliziert wird) die Hodendosis noch 0,24 Gy beträgt.

Bei der Beurteilung der Behandlungsfolgen für die Spermienproduktion ist zu beachten, dass auch durch die Grunderkrankung bereits eine Beeinträchtigung der Spermaqualität mög-

lich ist. Die klinischen Konsequenzen sind:

- ▶ Auch bei Streudosen ist mit einer (temporären) Funktionsstörung zu rechnen.
- ▶ Kontrollen des Spermigramms sollten bei Kinderwunsch vor der Behandlung sowie in jährlichen Abständen in der Nachsorge erfolgen.
- ▶ tritt bis drei Jahre nach der Behandlung keine Erholung ein, so ist mit einer andauernden Sterilität zu rechnen.

- ▶ Die Möglichkeiten einer Aufbewahrung von kryokonserviertem Sperma sollten vor Behandlungsbeginn erwogen werden.
- ▶ Die Sexualfunktion ist erst bei deutlich höheren Dosen gestört.
- ▶ Chemotherapie wirkt additiv schädigend.

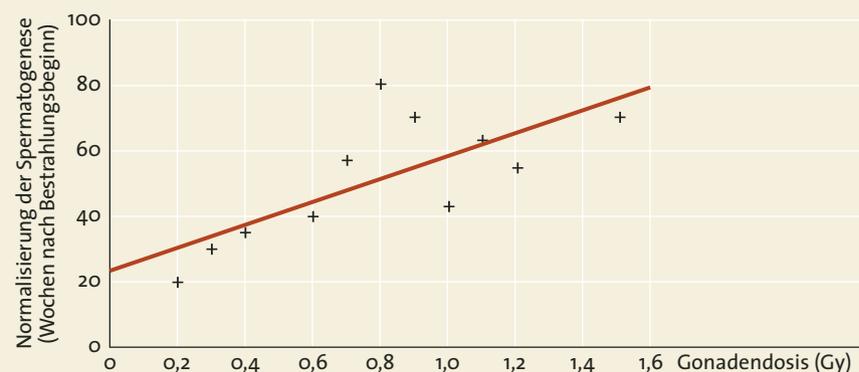
Prophylaxe bei Kindern

Kinder erhalten bei onkologischen Erkrankungen heute regelhaft eine kombinierte Radiochemotherapie. Die Wirkung verschiedener Zytostatika auf die generativen Organe von Mädchen und Jungen sind unterschiedlich.

Bei Mädchen vor der Pubertät ist zu beachten, dass die Ovarien – bei einer kritischen Dosis um 2 Gy – empfindlicher sind als zu späteren Zeitpunkten. Folge ist das Ausbleiben der Menarche. Eine Chemotherapie ist in der Regel weniger

Erholung der Spermienproduktion nach Strahlentherapie

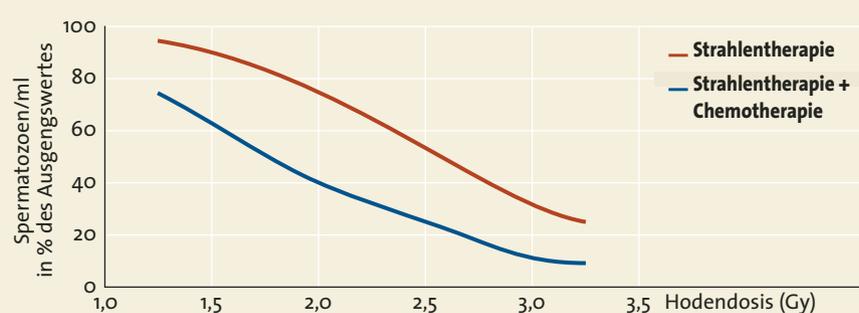
Grafik 1



(nach Hansen et al. 1999 aus: Herrmann, Th. Strahlenreaktionen an den Gonaden. Konsequenzen für die Patientenberatung. Strahlenther. Onkol. 1997; 173: 493–501)

Effekte der Strahlen- und Radiochemotherapie auf die Spermienzahl

Grafik 2



(nach Hansen et al. 1990 aus: Herrmann, Th. Strahlenreaktionen an den Gonaden. Konsequenzen für die Patientenberatung. Strahlenther. Onkol. 1997; 173: 493–501)

schädigend als die Strahlentherapie. Beim Jungen vor der Pubertät ist die Strahlenempfindlichkeit der (ruhenden) Keimzellen geringer als beim Erwachsenen. Jedoch sind die Hormon produzierenden Leydig'schen Zwischenzellen empfindlicher, was zu Substitutionstherapien zwingen kann.

Daten zum genetischen Risiko fehlen

Das Risiko, durch eine Radiatio Veränderungen am Erbgut hervorzurufen, die bei Nachkommen des Patienten zu Erkrankungen bzw. Malformationen führen können (genetisches Risiko), ist beim Menschen bisher nicht mit statistischer Signifikanz nachgewiesen worden. Entsprechende Schätzungen basieren im Wesentlichen auf tierexperimentellen, strahlengenetischen Untersuchungen. Auch die Auswirkungen der Strahlenexposition bei den Nachkommen der Atombombenopfer in Japan sind mit denjenigen einer elektiven Strahlentherapie nur schwer vergleichbar.

Es kann davon ausgegangen werden, dass, falls Patienten eine Dosis an den Samen- bzw. Eizellen von 0,1 Gy erhalten und die Fortpflanzungsfähigkeit erhalten bleibt, im Mittel unter 1.000 Nachkommen zusätzlich mit einem fehlgebildeten Kind zu rechnen ist. Die spontane Fehlbildungsrate liegt in den Industrienationen bei 20–50 Kindern pro 1.000 Lebendgeborenen. Diese Fehlbildungsrate wird also durch die Bestrahlung eines Elternteiles kaum erhöht.

Eine Chemotherapie kann – aufgrund der qualitativ anderen Veränderungen an der DNA – möglicherweise mit einem höheren genetischen Risiko verbunden sein als die Strahlentherapie. Hierzu fehlen jedoch belastbare klinische Daten.

Umfassende Beratung ist notwendig

Patienten, bei denen nach der Therapie ein Kinderwunsch erwartet werden kann, müssen, auch wenn im prätherapeutischen Aufklärungsgespräch kein Kinderwunsch geäußert wird, vom Radioonkologen auf die möglichen Einflüsse der Behandlung auf die Fertilität angesprochen werden. Die jeweiligen Risiken müssen mit den Patienten erörtert werden. Wenn

möglich sollten in ein solches Gespräch beide Partner einbezogen werden.

Die Patienten sollten auch über die Notwendigkeit einer gewissen Karenzzeit nach der onkologischen Therapie (ca. 1,5 Jahre) aufgeklärt werden. Bei allen Patienten, bei denen nach erfolgreicher radioonkologischer Therapie die Möglichkeit eines Kinderwunsches bestehen könnte, muss die Strahlendosis an den Gonaden abgeschätzt und gegebenenfalls zu Beginn der Behandlung dosimetrisch überprüft werden. Auch die Möglichkeit einer Kryokonservation von Spermien oder auch von Eizellen oder Ovargewebe sollte erwogen werden. Zu beachten ist, dass die Heilung des Patienten durch eine Dosisersparung an den Keimzellen in keinem Fall kompromittiert werden darf. In bestimmten onkologischen Situationen ist deshalb ein Erhalt der Fertilität nicht möglich.

Literatur bei den Autoren

Autoren:

Prof. Dr. med. vet. et rer. medic. habil.
Wolfgang Dörr
Prof. Dr. med. habil. Thomas Herrmann

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. vet. et rer. medic. habil.
Wolfgang Dörr
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74, PF 58, 01307 Dresden
E-Mail: doerr@rco.urz.tu-dresden.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