

Gewinnung von Eizellen zur Kryokonservierung beim Mammacarcinom vor Chemotherapie bei gleichzeitig bestehender intrauteriner Schwangerschaft

Werling M, Wohlfarth K, Stief G, Siemann A, Tandler-Schneider A, Kentenich H

Fertility Center Berlin & DRK Westend

Einleitung

- Über 440 Frauen ≤ 34 Jahre erkranken in Deutschland jährlich an einem Mammacarcinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 79%

(von Wolff et al., Gynäkologische Endokrinologie, 2006, 4:189-96)

- Ca. 5% der Frauen nach Brustkrebs tragen eine Schwangerschaft aus

- Risiko einer therapieinduzierten Amenorrhoe hängt im Wesentlichen vom Alter der Patientin und der kumulativen Cyclophosphamid-Dosis ab (<40 Jahre):

CMF > AC > FEC / FAC

(Stearns et al., www.nature.com/reviews/cancer, 2006, 6: 886-93)

Einleitung

Fertilitätsprotektive Maßnahmen

- Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von **fertilisierten** oder **unfertilisierten** Oozyten (insb. bei rezeptornegativen Patientinnen)
- **Kryokonservierung von Ovarialgewebe** (besonders bei Frauen ≤ 35 Jahre); Risiko einer Metastasierung bei Re-Transplantation zu diskutieren, beim Menschen bislang keine solchen Berichte (*von Wolff et al., Eur J Cancer, 2009, 45:1547-1553*)
- Protektiver Effekt durch **GnRH-Analoga** während CTH (*Blumenfeld Z, von Wolff M, Hum Reprod Update, 2008, 14:543-552*)
- **In vitro Maturation** (Entnahme unreifer Oozyten ohne oder nach sehr geringer Stimulation, um vor Kryokonservierung zu reifen)

Kasuistik

Anamnese

- 38j. GII P0, Z. n. Abort 2005, Z. n. Abruption
- Z. n. Adnexitis mit 18 J.
- Regelmäßige Menses (29-30/3-4)
- Cerazette® bis ED Mamma-Ca
- Feste Partnerschaft, aktuell Kinderwunsch

Kasuistik

Anamnese

- Erstkontakt 07/2009
- Invasiv-duktales Mamma-Ca pT2, pN2 (6/12), G2, L1, V0, R0, M0, ER 10/12, PR 10/12, Her2neu 1+ (ED 06/2009)
- Ablatio mammae rechts 06/2009
- Start CTH für den 06.08.2009 geplant

Kasuistik

Labor

- Hormonstatus am 13. ZT: normogonadotrop, normoandrogenämisch, euthyreot
(E₂ 230 pg/ml, FSH 4,03 mIU/ml, LH 10,4 mU/ml, Prog 0,2 ng/ml, Prolaktin 24,8 ng/ml, DHEA-S 53,4 µg/dl, Test 49,3 ng/dl, SHBG 105 nmol/l, Cortisol 55,4 ng/ml, TSH 1,27 µU/ml, fT₃ 2,1 ng/ml, fT₄ 1,18 ng/dl)
- AMH am 22.07.2009: 4,04 ng/ml (Norm: 1,0-2,5 ng/ml)

Kasuistik

Beratung

- Optionen der Fertilitätsprotektion:
Kryokonservierung von befruchteten / unbefruchteten Eizellen, ovarian tissue banking, In vitro Maturation, GnRH-Analoga
- Stimulation im langen Protokoll, kurzen Protokoll
- Beginn der Stimulation in der 2. Zyklushälfte

Problem: Zeit!

Kasuistik

Stimulation in der 2. Zyklushälfte

- Luteolyse notwendig
- Endometrium irrelevant
- Ziel: Relativ niedrige E_2 -Werte beizubehalten

Problem: HR-pos. Mamma-Ca!

Kasuistik

Stimulation

- Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen gewünscht
- Stimulationsstart 17.07.2009, 2. Zyklushälfte (26. ZT)
- Letrozol (Femara®) 2x1 Tbl./5 d, 4 Amp. HMG,
1 Cetrotide
- 10 Stimulationstage, Gesamt-Stim.-Dosis 3.000 IE
- Ovulationsinduktion mit HCG (10.000 IE) und 0,2 mg
Triptorelin (GnRH-Agonist)

Stimulationsbogen

Zyklustag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Datum	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Medikation	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
E2 (pg/ml)						88		543				1848	2578		
LH (IU/l)						0,72		1,3				49			
PGN (ng/ml)						16		13				3493			
Sono re. Ovar						14		4x8 AFC				22 20			
Sono li. Ovar	UG					14		3x6 AF				22 20			
Endometrium	8	10						8				9	10		

Kasuistik

Problem: Gravidität wird unter Stimulation sichtbar!

- Während Stimulation trotz Cetrotide (GnRH-Antagonist) keine Luteolyse
- β -HCG positiv! Ansteigend bis 3.493 mIU/ml am 27.7.
- zeitgleich intrauterine Fruchthöhle sichtbar
- rechnerisch 5+0 SSW (LR: 21.06.2009)

Kasuistik

Problem

- Spontan im gleichen Zyklus unmittelbar vor Beginn der Stimulation in 2. Zyklushälfte konzipierte Schwangerschaft
- Konflikt Graviddität und CTH
- Potentiell teratogener Effekt durch die 5-tägige Applikation eines Aromatasehemmers
- Effekt durch HMG und Cetrotide (GnRH-Antagonist) wahrscheinlich vernachlässigbar
- Unklares Potential der in der Schwangerschaft gewonnenen Eizellen für die zukünftige Befruchtung

Kasuistik

Punktion und Kryokonservierung

- Punction am 29.07.2009: 17 EZ
- 11x MII; 2x MI; 4x GV
- Kryo slow freezing n. Borini
- Fertiprotect

Metaphase II



29.07.2009 12:09:51

Kasuistik

- Patientin entschließt sich zur Abruption Anfang 08/2009
- Start Chemotherapie am 06.08.2009, 3x FEC – 3x Paclitaxel

Diskussion

- Nach einem Mammacarcinom wäre theoretisch aufgrund seiner Hormonabhängigkeit am ehesten von einer Verschlechterung der Prognose durch eine Schwangerschaft auszugehen
- In mehreren Studien mit über 700 entbundenen Patientinnen im Z.n. einem Mammacarcinom wurde jedoch keine Verschlechterung der Prognose festgestellt
(Kroman et al., Lancet, 1997, 350:319-22)
- Stimulation meist im kurzen Protokoll mit GnRH-Antagonisten
- Techniken, die Östrogenspiegel während Stimulation deutlich zu reduzieren (z.B. rezeptorpositives Mamma-Ca): Gonadotropine und Aromatasehemmer
(Oktay et al., 2006, J Clin Endocrinol Metab. 91: 3885-3890)

Diskussion

- Bei einem rezeptorpositiven Mammacarcinom müssen eine ovarielle Stimulation oder die Gabe von GnRH-Analoga mit der Patientin ausführlich diskutiert werden:
 - Theoretisch beschleunigtes Tumorzellwachstum unter ovarieller Stimulation möglich
 - Aber:** Auch ohne Stimulation behält die junge Patientin bis zur Chemotherapie einen Menstruationszyklus → und hohe endogene Östrogenspiegel
 - GnRH-Analoga während der Chemotherapie senken die Östrogenproduktion und bremsen somit das Wachstum rezeptorpositiver Tumorzellen → möglicherweise weniger effektive Chemotherapie bei einem rezeptorpositiven Mammacarcinom unter GnRH-Therapie

Zusammenfassung

- Innerhalb eines Zyklus spontan konzipierte Gravidität unmittelbar vor Stimulationsbeginn in der 2. Zyklushälfte zur Kryokonservierung
- Stimulation innerhalb kurzer Zeit durch GnRH-Antagonisten in Kombination mit Aromatasehemmer zur Gewährleistung relativ niedriger Östrogenspiegel
- Qualität der Eizellen wurde durch die Schwangerschaft nicht negativ beeinflusst
- Aufklärung der Patientin zur sicheren Kontrazeption
- Keine ausreichenden Daten zu dem Risiko der ovariellen Stimulation als auch zu dem Risiko einer GnRH-Analoga-Gabe bei rezeptorpositivem Mammacarcinom