

## PENTALFA: VRUCHTBAARHEID NA KANKERTHERAPIE<sup>1</sup>

# Fertiliteit na behandeling van volwassen patiënten met hemato-oncologische aandoeningen en borstkanker

### Recente inzichten en therapeutische ontwikkelingen

T. LODEWYCK<sup>2</sup>, F. AMANT<sup>3, 4</sup>, P. NEVEN<sup>3</sup>, H. WILDIERS<sup>3</sup>, P. DE LOECKER<sup>3</sup>, C. TOMASSETTI<sup>3</sup>,  
D. VANDERSCHUEREN<sup>3</sup>, G. VERHOEF<sup>2, 3</sup>, T. D'HOOGHE<sup>3</sup>

#### Samenvatting

Borstkanker bij de vrouw, alsook lymfomen en leukemie behoren tot de meest voorkomende kankers op reproductieve leeftijd. De efficiëntere aanpak van deze aandoeningen heeft geleid tot een verbeterde overleving. Infertiliteit is een ernstige bijwerking van een curatieve kankerbehandeling. De gemiddelde leeftijd waarop vrouwen voor het eerst zwanger worden neemt toe, waardoor de kans op een onvervulde kinderwens op het moment van de kankerdiagnose vergroot. De zorg voor de fertiliteit heeft dan ook een prominente plaats in de aanpak van deze patiënten. Het succes van de technieken voor het behoud van de fertiliteit begint met het onderkennen van het probleem.

Dit artikel brengt een overzicht van de multidisciplinaire aanpak van deze materie zoals ze in de Universitaire Ziekenhuizen Leuven wordt toegepast.

#### Inleiding

De prognose van hemato-oncologische aandoeningen en borstkanker is in de loop van de laatste decennia drastisch verbeterd. Dit is te danken aan de evoluties in hun behandeling en aan de vroege opsporing van borstkanker. De keerzijde van de medaille is de toegenomen confrontatie met de late bijwerkingen van chemo- en radiotherapie. Infertiliteit is een vaak voorkomende bijwerking met een grote impact op de levenskwaliteit van jonge mensen die kanker overleven. Borstkanker bij de vrouw, lymfomen en leukemie behoren tot de meest voorkomende kankers op reproductieve leeftijd. De zorg voor de fertiliteit heeft dan ook een prominente plaats in de aanpak van deze patiënten (1, 2).

In dit domein zijn heel wat inzichten verkregen en behandelingen in ontwikkeling. Dit artikel brengt een

state of the art en het beleid, zoals voorgesteld door de werkgroep fertiliteit van het Leuvens Kanker Instituut. Deze werkgroep coördineert de counseling en de medische zorg met betrekking tot de preventie van infertiliteit, cyclusstoornissen en vroegtijdige menopauze ten gevolge van kankerbehandeling. Bij die medische zorg is het mogelijk om binnen de 24 uur op verwijzing van een oncoloog een counselinggesprek te plannen bij gynaecologen van het Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum. Hierbij wordt met alle patiënten de mogelijkheid besproken van hormonale protectie met „luteïnizing hormone-releasing” hormoonanalogons (LHRHa's) en ovariële cryopreservatie. Deze ovariële cryopreservatie kan binnen de 48 uur gerealiseerd worden via een laparoscopische (partiële) ovariëctomie.

#### Gonadale toxiciteit door kankerbehandeling

##### Man

De testis staat in voor spermatogenese (het kiemcelepitheel) en de productie van testosteron (de cellen van Leydig). Beide functies worden door chemo- en radiotherapie beïnvloed. Het kiemcelepitheel is wel gevoeliger voor chemo- en radiotherapie dan de leydigcel. Leydigceldisfunctie is meestal enkel te merken aan een verhoging van het luteïniserend hormoon (LH) en een laagnormaal of licht gedaald testosteron. Symptomen van

<sup>1</sup> Interactief Postgraduaat Onderwijs in het kader van het „Pentalfa”-project georganiseerd door de Faculteit Geneeskunde K.U.Leuven (<http://www.med.kuleuven.be/pentalfa>); centrale moderator van deze sessie: prof. dr. P. De Loecker.

<sup>2</sup> Dienst Hematologie,

<sup>3</sup> Leuvens Kanker Instituut (LKI), Cel Fertiliteit, Universitaire Ziekenhuizen Leuven.

<sup>4</sup> Correspondentieadres: prof. dr. F. Amant, Dienst Verloskunde-Gynaecologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: frederic.amant@uz.kuleuven.ac.be

hypoandrogenisme zijn zeldzaam. Afhankelijk van de ernst van de kiemcelepitheelschade ontstaat oligo- of azoöspermie die soms, na een wisselende termijn en in wisselende mate, omkeerbaar zijn na de behandeling. Er ontbreekt overtuigende evidentie dat de prepuberale testis resistenter is tegen chemo- en radiotherapie dan de volwassen testis (3).

### Vrouw

De ovariale cortex bestaat voor ruim 80% uit primordiale follikels. Hun productie stopt in de vijfde maand van het foetale leven. Dan is het follikelaantal maximaal en zal deze voorraad voortdurend afnemen, zodat er rond de leeftijd van 50 jaar nog een duizendtal overblijven en de menopauze aanvangt. Chemo- en radiotherapie verhinderen de follikelrijping, waardoor de menses tijdens de behandeling kunnen ophouden. Naast dit acute effect lopen follikels ook letale schade op, leidend tot apoptose. De follikelvoorraad neemt zo sneller af. Anti-oestrogentherapie onder de vorm van tamoxifen of LHRHa's interfereert tijdelijk met de ovariale functie. Tamoxifen stimuleert meestal de folliculogenese en veroorzaakt een toename van de oestrogenproductie. Een groot aantal premenopauzale patiënten ontwikkelt onder tamoxifen onregelmatige menses of amenorroe door anovulatie. LHRHa's onderdrukken de hypofyse-ovariumas en leiden zo tot amenorroe.

Afhankelijk van het resterende follikelaantal kunnen vrouwen na de behandeling opnieuw menstrueren of onmiddellijk een prematuur ovariaal falen (POF, of premature menopauze) ontwikkelen. POF geeft naast amenorroe ook aanleiding tot vasomotorische symptomen (vapeurs), genito-urinaire symptomen (dyspareunie, vaginale atrofie, dysurie) en osteoporose. Ook vrouwen die na de behandeling opnieuw menstrueren hebben een verhoogd risico op POF. Er zijn argumenten om aan te nemen dat het prepuberale ovarium resistenter is tegen chemo- en radiotherapie dan het volwassen ovarium (4).

### Algemene risicofactoren voor infertiliteit

Het risico op infertiliteit na kankerbehandeling wordt vooral bepaald door de fertiliteit bij de start van de behandeling en de gonadale schade door de behandeling. Zowel kenmerken van de patiënt als van de behandeling spelen dus een rol. Wat betreft de patiënt zijn de leeftijd, de ziekte en de voorafgaande behandelingen bepalend voor de testiculaire functie en de ovariale reserve bij aanvang van de behandeling. Het type cytostaticum, de totale cumulatieve dosis van de chemo- en radiotherapie en het bestralingsveld zijn de bepalende factoren van de behandeling. Aan de hand van deze variabelen kan het risico op infertiliteit na de behandeling ingeschat worden.

### Patiëntafhankelijke factoren

De impact van de *leeftijd* bij de start van de behandeling is vooral bij vrouwen aangetoond. Omdat het follikelaantal afneemt, neemt het risico op POF onmiddellijk na de behandeling toe naarmate de leeftijd stijgt (1). Bij mannen is er evidentie voor een sneller herstel van de spermatogenese op jongere leeftijd (5).

Soms speelt de kanker zelf een rol in de fertiliteit. Het is goed gekend dat mannen met *de ziekte van Hodgkin* vaak een gedaalde spermakwaliteit hebben. De reden hiervoor is niet helemaal duidelijk, maar een immunologische oorzaak ligt het meest voor de hand (5, 6).

### Chemotherapie

De *alkylerende cytostatica* zijn het meest gonadotoxisch. Meirou et al. stelden bij patiënten met lymfomen, leukemie en borstkanker vast dat het risico op POF in de groep behandeld met alkylantia ruim viermaal hoger was in vergelijking met de groep zonder (1). Vinkaalkaloïden, antimetaboliëten en antitumorale antibiotica verhoogden het risico op POF niet. In de groep behandeld met cisplatine werd een trend naar meer POF gezien (1).

De ovariale toxiciteit door cytostatica is *dosisafhankelijk*. Dit werd vooral aangetoond in studies met cyclofosfamide in monotherapie (7). Het effect van nieuwe cytostatica, zoals de taxanen, en biologische behandelingen, zoals trastuzumab en rituximab, is minder goed gekend. Ook over de gonadotoxiciteit van nieuwe behandelingsstrategieën, zoals dosisintensificatie, zijn de gegevens beperkt. De gonadotoxiciteit van de alkylantia en het dosiseffect zijn ook bij mannen aangetoond (2).

Tabel 1 en 2 geven een overzicht van het risico op respectievelijk azoöspermie en permanente amenorroe na chemotherapie.

### Radiotherapie

Radiotherapie is het meest gonadotoxisch als de gonen in het *bestralingsveld* liggen. Borstbestraling beïnvloedt het risico op POF niet. Het risico op POF is *dosisafhankelijk*. Wallace et al. berekenden dat 2 Gy volstaat om de helft van de primordiale follikels te vernietigen (8). 20 Gy op de ovaria is voldoende om bij vrouwen jonger dan 40 jaar onmiddellijk na de bestraling POF te veroorzaken. Boven de leeftijd van 40 jaar treedt POF al op bij een dosis van 6 Gy (9). De testis is erg radiosensitief. De graad van oligospermie en de omkeerbaarheid zijn dosisafhankelijk. Na een dosis vanaf 4 Gy op de testis ontstaat snel azoöspermie en duurt het minstens 5 jaar tot de spermatogenese volledig hersteld is. Vanaf 6 Gy is de azoöspermie meestal blijvend. Een dosis van minder dan 1 Gy daarentegen laat in principe

**TABEL 1**  
*Risico op prematuur ovariaal falen naargelang het type chemotherapie.*  
*(Overgenomen en aangepaste tabel (2).)*

Risico op POF na de behandeling	Type behandeling
Hoog risico (> 80%)	Hematopoëtische stamceltransplantatie na cyclofosfamide/busulfan cyclofosfamide/TBI 6 cycli CMF, FEC, CAF bij vrouwen > 39 jaar
Intermediair risico	6 cycli CMF, FEC, CAF bij vrouwen 30-39 jaar 4 cycli AC bij vrouwen > 39 jaar 4 cycli EC gevolgd door 4 cycli docetaxel bij vrouwen < 40 jaar
Laag risico (< 20%)	ABVD 4-6 cycli CHOP AML-chemotherapie (antracycline/cytarabine) ALL-chemotherapie (multi-pele cytostatica) 6 cycli CMF, FEC, CAF bij vrouwen < 30 jaar 4 cycli AC bij vrouwen < 40 jaar
Geen of heel laag risico	Vincristine Methotrexaat 5-fluorouracil

ABVD: adriamycine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine; AC: adriamycine, cyclofosfamide; ALL: acute lymfatische leukemie; AML: acute myeloïde leukemie; CAF: cyclofosfamide, adriamycine, 5-FU; CHOP: cyclofosfamide, adriamycine, vincristine, prednison; CMF: cyclofosfamide, methotrexaat, 5-FU; EC: epirubicine, cyclofosfamide; FEC: 5-FU, epirubicine, cyclofosfamide; POF: prematuur ovariaal falen; TBI: „total body irradiation”

**TABEL 2**  
*Risico op mannelijke fertilititeit naargelang het type behandeling.*  
*(Overgenomen en aangepaste tabel (2).)*

Type behandeling (cumulative dosis voor effect)	Effect spermatogenese
Radiotherapie (2,5 Gy op de testis)	Langdurige azoöspermie
Cyclofosfamide (19 g/m <sup>2</sup> )	Langdurige azoöspermie
Melfalan (140 mg/m <sup>2</sup> )	Langdurige azoöspermie
Cisplatine (500 mg/m <sup>2</sup> )	Langdurige azoöspermie
Procarbazine (4 g/m <sup>2</sup> )	Langdurige azoöspermie
Chloorambucil (1,4 g/m <sup>2</sup> )	Langdurige azoöspermie
Adriamycine (770 mg/m <sup>2</sup> )	Tijdelijke oligospermie of azoöspermie
Cytosinearabioside (1 mg/m <sup>2</sup> )	Tijdelijke oligospermie of azoöspermie
Vinblastine (50 g/m <sup>2</sup> )	Tijdelijke oligospermie of azoöspermie
Vincristine (8 g/m <sup>2</sup> )	Tijdelijke oligospermie of azoöspermie
Mitoxantron, bleomycine, daunorubicine, epirubicine (conventionele dosis)	Tijdelijke oligospermie of azoöspermie
Fludarabine, 5-FU, methotrexaat, amsacrine (conventionele dosis)	Tijdelijke oligospermie of azoöspermie
Etoposide, dacarbazine (conventionele dosis)	Tijdelijke oligospermie of azoöspermie

een volledig en vroegtijdig herstel van de spermatogenese toe (10).

### Diagnose van infertilititeit

Een objectieve beoordeling van de fertilititeit na de kankerbehandeling is om verschillende redenen nuttig. Ze laat toe patiënten met en zonder zwangerschapsadvies te geven in verband met respectievelijk de kansen op een spontane zwangerschap en de noodzaak van contraceptie. Er zijn weinig gegevens over hoe en wanneer dit moet gebeuren. Belangrijk is voor

ogen te houden dat de spermatogenese soms jaren na de laatste kankerbehandeling kan hernemen (11). Advies in verband met onvruchtbaarheid moet daarom steeds met de nodige terughoudendheid geformuleerd worden.

### Man

Er wordt aanbevolen het sperma minstens 1 jaar na het einde van de behandeling kwalitatief (motiliteit van de spermatozoa) en kwantitatief (aantal spermatozoa) te beoordelen (11).

## Vrouw

Er bestaan verschillende diagnostische tests om de ovariale functie te beoordelen. De ervaring met deze tests komt vooral uit de niet-oncologische fertiliteitskliniek. De gegevens van patiënten met kanker zijn daarentegen beperkt. Vooral *basale hormonale tests* (basaal follikelstimulerend hormoon (FSH), estradiol, inhibine B en anti-mulleriaans hormoon (AMH) en *echografisch onderzoek* worden gebruikt. Als de ovariale reserve vermindert, verwachten we vroeg in de menstruele cyclus een verhoging van FSH en estradiol en een daling van inhibine B en AMH. Er is nood aan studies om de prospectieve waarde van deze tests bij kankerpatiënten te bepalen (4).

In de Universitaire Ziekenhuizen Leuven wordt voorgesteld om minstens 1 jaar na het einde van de kankerbehandeling een gecombineerde bepaling te doen van FSH, LH, inhibine A en B, estradiol en progesteron en AMH tussen dag 2 en dag 5 van de menstruele cyclus. Verder wordt een gynaecologische echografie ter evaluatie van het ovariale volume en het aantal antrale follikels uitgevoerd. Na pelvische bestraling worden ook een dopplersonderzoek van de a. uterina en een bepaling van het uterusvolume voorzien.

Als blijkt dat de patiënte menopauzaal is, wordt aangeraden dit te bevestigen na 6 maanden tot 1 jaar. Patiënten die wel opnieuw menstrueren, kunnen al dan niet een normaal hormonaal profiel hebben en contraceptie is aan de orde als zwangerschap niet gewenst is. Belangrijk is wel te vermelden dat ook deze patiënten een verhoogde kans op POF hebben en dat hun vruchtbare periode dus kan afgenomen zijn. Patiënten die menstrueren maar een afwijkend hormonaal profiel hebben, bv. een verhoogd basaal FSH, kunnen spontaan zwanger worden, maar hebben een lagere kans op succes met fertiliteitsbehandelingen.

## Therapeutische opties

Als bij de diagnose van een potentieel geneesbare kanker blijkt dat de kindervens niet vervuld is, komt het er op aan de mogelijkheden voor het behoud van de fertiliteit tijdig met de patiënt te bespreken. Soms kan gepoogd worden de gonaden te beschermen tegen de toxiciteit van de chemo- en radiotherapie. Een andere optie is het invriezen van gonadaal weefsel om zo in de toekomst aan een zwangerschapswens tegemoet te kunnen komen.

## Vrouw

### Ovariopexie

Ovariopexie houdt in dat de ovaria operatief tot buiten het bestralingsveld verplaatst worden. Bij abdominaal gelokaliseerde tumoren kan deze procedure soms plaatsvinden tijdens de ingreep voor de primaire tumor. In

andere omstandigheden wordt aangeraden deze procedure uit te stellen tot net vóór de bestraling om de kans op migratie van de ovaria naar hun oorspronkelijke positie te verminderen. Ovariopexie moet steeds overwogen worden bij een pelvische bestraling. Er werd berekend dat de dosis op de ovaria zo tot minder dan 10% van de oorspronkelijke dosis kan worden teruggebracht. Mogelijke bijwerkingen zijn benigne ovariale cysten en infarctisatie (2).

### GnRH-analogs

Over de werkzaamheid van „gonadotropin-releasing” hormoonagonisten (GnRHa's) bestaat veel controverse. Het gebruik van GnRHa's berust op de hypothese dat het prepuberale ovarium resistenter is tegen chemo- en radiotherapie. GnRHa's onderdrukken de hypofysaire-gonadale as en scheppen zo een prepuberaal hormonaal milieu. Ataya et al. observeerden bij met cyclofosfamide behandelde resusapen dat er onder invloed van GnRHa's globaal minder follikels verloren gingen en dat de dagelijkse afname van het follikelaantal minder snel verliep (12). Dit protectief effect werd niet vastgesteld als de GnRHa's simultaan met radiotherapie werden toegediend (12). Blumenfeld et al. hebben bij lymfoompatiënten behandeld met chemotherapie, al dan niet in combinatie met radiotherapie, een prospectieve studie opgezet die een gonadoprotectief effect van GnRHa's deed vermoeden (13). Dezelfde groep publiceerde later een uitgebreidere versie van deze reeks met analoge resultaten (14). Del Mastro et al. stelden bij premenopauzale borstkankerpatiënten, behandeld met cyclofosfamide en LHRHa's, menses vast bij 16 van de 17 vrouwen onder de 40 jaar en bij 5 van de 12 vrouwen boven de 40 jaar (15). Tabel 3 vat de literatuur betreffende GnRHa's als techniek voor fertiliteitspreservatie samen (14-18). De resultaten met betrekking tot het hernemen van de menstruele cyclus na de chemotherapie zijn gunstiger bij de vrouwen die simultaan met de chemotherapie GnRHa's kregen (89%) in vergelijking met vrouwen die er geen kregen (39%,  $p < 0,0001$ , tabel 3). De klinische studies die een voordeel voor GnRHa's tonen zijn echter kleinschalig en niet gerandomiseerd. Tot op heden zijn geen grootschalige en gerandomiseerde studies voorhanden die deze gegevens bevestigen. Ook de belangrijke vraag of GnRHa's de hormoonafhankelijke tumorcel minder gevoelig maken voor chemotherapie is tot op heden niet beantwoord. Wat de tumoren betreft die niet hormoongevoelig zijn, lijkt er op grond van de beschikbare studies voldoende evidentie voor een gonadoprotectief effect van GnRHa's. Bovendien heeft hormonale protectie bij deze patiënten geen nadelen voor de efficiëntie van de kankerbehandeling. Het is dan ook niet evident om deze patiënten op te nemen in een grootschalige, gerandomiseerde studie die wel wetenschappelijk aangewezen is maar op ethisch vlak problemen kan stellen.

In de *UZ Leuven* kunnen patiënten, die chemotherapie ondergaan voor een *hematologische* kanker, behandeld worden met GnRHa's (gosereline of triptoreline).

TABEL 3

*Belangrijke literatuurgegevens met betrekking tot het effect van GnRHa's op het herstel van de menstruele cyclus.*

Eerste auteur (ref)	Type studie	Pathologie	Chemotherapie	Studiepopulatie (met GnRHa)			Controlepopulatie (geen GnRHa)			
				type GnRHa	n	leeftijd	herstel menses n (% totaal)	n	leeftijd	herstel menses n (% totaal)
Recchia (17)	retrospectief	borstcarcinoom	CMF/antracyclinen	gosereline	100	27-50 j.	100% (< 40 j.) 56 % (≥ 40 j.)	geen		
Del Mastro (15)	prospectief	borstcarcinoom	FEC	gosereline	29	29-47 j.	21 (72%)	geen		
Pereyra (16)	prospectief	lymfoom	heterogene regimes	leuprolide	12	15-20 j.	12 (100%)	4	16-20 j.	0 (0%)
Blumenfeld (14)	prospectief	lymfoom	heterogene regimes	triptoreline	75	14-40 j.	70 (93%)	82	14-40 j.	38 (46%)
Castelo-Branco (18)	prospectief	lymfoom	heterogene regimes	triptoreline	30	4-45 j.	27 (90%)	26	14-45 j.	6 (23%)

(Een meta-analyse van deze studies toont een statistisch significant verschil ( $p < 0,0001$ ) in herstel van de menses na behandeling met GnRHa (chi-kwadraat); CMF: cyclofosamide, methotrexaat, 5-fluorouracil; FEC: 5-fluorouracil, epirubicine, cyclofosamide; GnRHa: „gonadotropin-releasing” hormoonagonist.)

Het opstarten van GnRHa's gaat, door vrijzetting van de hypofysaire voorraad FSH en LH, gepaard met een kortdurende opflakking („flare-up”) van de gonadotrope hormonen. Die opflakking veroorzaakt een ovariale stimulatie die de ovaria extra gevoelig maakt voor chemotherapie. GnRHa's worden om die reden minstens 1 week vóór het begin van de chemotherapie opgestart en vervolgens voortgezet tot 1 maand na het einde van de therapie. Om menopauzegerelateerde klachten en osteoporose als gevolg van de GnRHa's tegen te gaan, wordt tibolon geassocieerd. Zo van toepassing, worden orale contraceptiva voortgezet tot 5 dagen na de start van de GnRHa's.

Vrouwen met een *oestrogeenonafhankelijke borstkanker* kunnen deelnemen aan een studie met randomisatie naar al dan niet LHRHa's. Bij vrouwen met een *oestrogeenafhankelijke borstkanker* zijn er geen gerandomiseerde studies met GnRHa's. Bij deze patiënten moet het potentiële risico van een minder efficiënte kankerbehandeling afgewogen worden tegen het risico op infertiliteit door de chemotherapie en de zwangerschapswens van de patiënt.

#### *Apoptoseremmers*

Van apoptoseremmers, zoals het sflingosine 1-fosfaat, werd in dierexperimenteel onderzoek een gonadoprotectief effect aangetoond. Deze middelen bevinden zich in een vroeg stadium van onderzoek. Er rijzen vragen rond een mogelijk nadelig effect op de efficiëntie van de kankerbehandeling (9).

#### *Cryopreservatie van embryo's*

In de fertiliteitskliniek is er heel wat ervaring met het invriezen van de embryo's die na in-vitrofertilisatie (ivf)

niet in de baarmoeder ingeplant worden. Embryo's vervoeren het invriezen en ontdooien goed. Als er meerdere embryo's zijn, bedraagt de cumulatieve kans op zwangerschap 60%. Cryopreservatie van embryo's is dan ook vanuit theoretisch standpunt de meest efficiënte manier voor het behoud van de fertiliteit. Na ovariale stimulatie worden oöcyten door middel van een echografiegeleide punctie geaspireerd. Ze worden in vitro bevrucht en de embryo's worden allemaal ingevroren.

In de praktijk wordt cryopreservatie van embryo's nauwelijks toegepast vooraleer een kankerbehandeling wordt gestart, en wel om de volgende redenen. In de eerste plaats duurt deze procedure 2 tot 6 weken, waardoor een niet altijd te verantwoorden uitstel van de behandeling ontstaat. Vervolgens hebben patiënten met een recente kankerdiagnose meestal andere prioriteiten dan een dringende ivf-behandeling. Ten slotte hebben niet alle patiënten een partner of een partner van wie ze kinderen willen. Ook al bestaat theoretisch de mogelijkheid tot ivf met zaadcellen van een spermadonor, is ook deze behandelingsvorm niet evident onder tijdsdruk, omdat het hier toch gaat om een behandeling met belangrijke gevolgen voor het kind (19).

#### *Cryopreservatie van mature oöcyten*

Na hormonale stimulatie en eicelaspitatie kan ook overwogen worden de oöcyten niet te bevruchten en ze onbevrucht in te vriezen. Dit is een mogelijkheid indien er geen mannelijke partner is en indien gebruik van zaadcellen van een spermadonor geen optie is. De bedoeling is om deze ingevroren oöcyten later te ontdooien en pas dan te bevruchten. Oöcyten zijn echter veel gevoeliger voor schade tijdens het invriezen dan embryo's, met een slechte overleving na ontdooiing tot gevolg.

Bovendien is de kans op een succesvolle zwangerschap zeer laag. Om al deze redenen wordt cryopreservatie van eicellen in het kader van een kankerbehandeling best beschouwd als wetenschappelijk onderzoek (2, 19).

#### *Cryopreservatie van ovariaal weefsel*

Deze methode heeft tot nog toe veel aandacht gekregen in de vakliteratuur, in de medische en in de lekenpers, maar heeft nog maar aanleiding gegeven tot twee succesvolle zwangerschappen (20, 21) en een ongekend aantal mislukkingen. De techniek omvat het laparoscopisch wegemen van ovariale cortex, die vervolgens versneden wordt en als fijne strips ingevroren. De bedoeling is dit weefsel later te ontdooien en dan opnieuw in te planten of om de follikels in vitro te laten ontwikkelen. Een belangrijke zorg in geval van hematologische kankers is het risico op het terug inbrengen van maligne cellen. Histopathologisch onderzoek naar maligne cellen vóór de cryopreservatie en vóór de reïmplantatie is dan ook absoluut noodzakelijk. Daarom wordt ook deze techniek best voorlopig ontwikkeld in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

In de *Universitaire Ziekenhuizen Leuven* hebben alle patiënten de gelegenheid tot prelevatie van ovariaal weefsel. De voorkeur wordt gegeven aan een unilaterale ovariëctomie. De ingreep is eenvoudig en waarborgt een voldoende opbrengst aan primordiale follikels. Alternatieve technieken, met name een partiële ovariëctomie en het nemen van ovariumbiopten, zijn technisch moeilijker en gaan gepaard met een hoger risico op verwikkelingen (bloeding) en een lagere oogst aan primordiale follikels.

#### **Man**

Het invriezen van sperma blijft de standaardmethode voor het behoud van de mannelijke fertiliteit. Met de huidige ivf-technologie, meer bepaald de intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI), is het mogelijk ook mannen met een lage spermakwaliteit zo te helpen. Als er spermatozoa aanwezig zijn, wordt dan ook tot cryopreservatie overgegaan. Het is van groot belang dat patiënten zo snel mogelijk naar de fertiliteitskliniek worden verwezen om met een interval van 48 uur minstens twee spermastalen te kunnen invriezen. Cryopreservatie van testiculair weefsel is een experimentele optie die overwogen kan worden als mannen niet in staat zijn spermastalen te leveren. Het afblokken van de testis tijdens pelvische of abdominale bestraling moet altijd in overweging genomen worden. Er is bij de mens geen evidentie voor een protectief effect van GnRHa's op de spermatogenese.

### **Risico's van spontane zwangerschap na kankerbehandeling**

#### **Risico's voor de kinderen**

Chemo- en radiotherapie veroorzaken aneuploidie en andere chromosomale afwijkingen in spermatozoa. Toch

is de incidentie van congenitale afwijkingen en niet-erfelijke maligniteiten bij kinderen, die na spontane conceptie geboren worden, niet hoger dan in de algemene populatie. Mogelijk speelt de natuurlijke selectie van spermatozoa hier een rol.

Het is onduidelijk of fertiliteitstechnieken (zoals de ICSI), waarmee de natuurlijke selectie omzeild wordt, de kans op congenitale afwijkingen verhogen. Invriezing van sperma na de start van de kankerbehandeling wordt om die reden afgeraden. In elk geval is het aangewezen om de biologische kinderen van kankerpatiënten nauwgezet en levenslang op te volgen (22).

#### **Hervalrisico**

Zwangerschap na de behandeling van borstkanker en onafhankelijk van de oestrogeenreceptorstatus is mogelijk. Het is niet helemaal duidelijk in welke mate een zwangerschap na de behandeling het natuurlijk verloop van borstkanker beïnvloedt. Ook de optimale tijdspanne tussen de diagnose van borstkanker en zwangerschap is onbekend.

Een Australische groep rapporteerde recent over het effect van een zwangerschap na borstkanker. Deze groep stelde vast dat een latere zwangerschap geen invloed uitoefent op de overleving (23). De resultaten van dergelijke studies kunnen niet veralgemeend worden omdat het net vrouwen met een gunstige prognose zijn die zwanger (mogen) worden. We hanteren zoals elders een pragmatische richtlijn om de zwangerschap uit te stellen tot minstens 2 jaar na de behandeling. Het hogere risico op een vroegtijdig herval bij jongere patiënten en het vroegtijdig afbreken van een efficiënte nabehandeling moeten afgewogen worden tegen het risico op een verminderde fertiliteit bij uitstel van de zwangerschap. Er zijn weinig gegevens over het hervalrisico van hematologische maligniteiten bij patiënten die na de kankerbehandeling zwanger worden.

#### **Risico's voor de zwangerschap**

Na „total body irradiation” (TBI), pelvische of abdominale bestraling lopen de patiënten een hoger risico op verwikkelingen tijdens hun zwangerschap. Preterm arbeid, een laag geboortegewicht en miskramen zijn de meest voorkomende verwikkelingen. De voornaamste reden is de gestoorde vascularisatie en elasticiteit van de uterus als gevolg van de bestraling (22).

### **Infertiliteit na veelvoorkomende kankerbehandelingen op reproductieve leeftijd**

Het risico op infertiliteit na kankerbehandeling hangt af van veel factoren. Het is daarom onmogelijk dit risico

precies te voorspellen. Studies over de fertiliteit na kankerbehandeling zijn bovendien meestal gebaseerd op surrogaten van infertiliteit, zoals amenorroe, de graad van oligospermie of de incidentie van zwangerschappen na de behandeling.

### Borstcarcinoom

De adjuvante chemotherapie wordt in een belangrijke mate bepaald door de status van de lymfeklieren. In de Universitaire Ziekenhuizen Leuven worden een hoog risico lopende lymfeklier-negatieve borstkankerpatiënten adjuvant behandeld met 6 cycli FEC (5-fluorouracil, epirubicine en cyclofosfamide). Lymfeklier-positieve borstkankerpatiënten worden adjuvant behandeld met 3 cycli FEC gevolgd door 3 cycli docetaxel. De invloed op POF van taxanen in vergelijking met antracyclinen (AC's) is niet goed bestudeerd. Als taxanen toegevoegd worden aan AC's (bv. 4 cycli AC's versus 4 cycli AC's gevolgd door 4 cycli paclitaxel), is er meer POF. Als de taxanen echter door AC's vervangen worden, is het effect minder duidelijk (24). In de PACS01-studie van Roche et al. werd na 3 cycli FEC gerandomiseerd tussen 3 cycli FEC of 3 cycli docetaxel. Er was geen verschil in POF tussen de twee groepen (25). In de studie van Ibrahim et al. was er daarentegen minder POF in de groep behandeld met 4 cycli paclitaxel en 4 cycli FAC in vergelijking met de groep behandeld met 8 cycli FAC (26).

Voor hormoonafhankelijke borstkankers is 5 jaar adjuvante anti-oestrogentherapie onder de vorm van tamoxifen met of zonder LHRHa's de standaard. Tamoxifen kan onregelmatige menses of amenorroe veroorzaken. LHRHa's veroorzaken steeds amenorroe. Er zijn echter geen permanente gevolgen voor de fertiliteit als deze hormonale behandelingen stopgezet worden. Wegens de teratogeniciteit van tamoxifen is een doeltreffende contraceptie noodzakelijk tijdens de duur van de inname.

### Ziekte van Hodgkin

De behandeling van de ziekte van Hodgkin heeft in de laatste decennia een grote evolutie doorgemaakt, met belangrijke gevolgen voor de fertiliteit. De traditionele chemotherapie op basis van procarbazine en andere alkylantia is in de meeste centra vervangen door het ABVD-schema (doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine). Terwijl procarbazine-bevatende chemotherapie meestal een permanente azoospermie veroorzaakt, is de testiculaire toxiciteit van ABVD beperkt. Viviani et al. stelden oligo- en azoospermie vast bij slechts de helft van de patiënten behandeld met ABVD, met een volledig herstel van de spermatogenese 2 jaar na het einde van de behandeling. Het risico op POF na ABVD is lager dan 20% (2, 10).

### Non-hodgkinlymfomen

Het CHOP-schema (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison) wordt vaak toegepast in de behandeling van non-hodgkinlymfomen. Pryzant et al. stelden vast dat alle mannen azoospermie ontwikkelden tijdens de behandeling met CHOP, met een volledig herstel van de spermatogenese bij 67% van de mannen na een follow-up van 5 jaar (10). Elis et al. toonden bij jonge vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 28 jaar en behandeld met CHOP en VACOP-B (etoposide, adriamycine, cyclofosfamide, vincristine, prednison, bleomycine) aan dat 33% van de vrouwen tijdens de chemotherapie bleef menstrueren. 63% van de vrouwen die wel amenorroe of onregelmatige menses hadden tijdens de chemotherapie, ontwikkelde 3 maanden na het einde van de chemotherapie opnieuw menses (27). Het risico op POF na CHOP is minder dan 20% (2).

### Acute leukemie en stamceltransplantatie na hogedosischemotherapie

De gonadale toxiciteit van een stamceltransplantatie hangt vooral af van de eventueel uitgevoerde TBI tijdens de conditionering. Alhoewel zeldzame gevallen van zwangerschap na TBI gemeld werden, zijn permanente azoospermie en POF de regel. Als er geen TBI wordt gebruikt, kan de spermatogenese zich wel herstellen (10). Grigg et al. stelden, na een gemiddelde follow-up van 5 jaar, spermatogenese vast bij 25 van de 26 patiënten die met BuCy (busulfan 16 mg/kg en cyclofosfamide 120 mg/kg) behandeld werden. De 19 vrouwelijke patiënten daarentegen ontwikkelden allemaal POF na BuCy (28). Anserini et al. stelden – na een gemiddelde follow-up van 4 jaar – azoospermie vast bij 85 en 50% van de mannen die respectievelijk met cyclofosfamide met totale lichaamsbestraling (CyTBI), en BuCy behandeld werden (29). De intensieve chemotherapiebehandelingen voor acute myeloïde en acute lymfatische leukemie op zich veroorzaken weinig gonadale schade (2).

### Besluit

De aanpak van hemato-oncologische aandoeningen en borstkanker heeft in de laatste decennia een grote evolutie doorgemaakt. Hierdoor is de prognose voor deze aandoeningen drastisch verbeterd en is er meer aandacht voor de late bijwerkingen van de behandeling. Infertiliteit is een vaak voorkomende bijwerking met een grote impact op de levenskwaliteit.

Cryopreservatie van embryo's en sperma is de enige techniek met een bewezen succes in het behoud van de fertiliteit. Alle andere technieken zijn experimenteel. Het risico op infertiliteit is echter patiënt- en therapiegebonden. Om patiënten optimaal in te lichten en waar nodig therapeutische stappen te ondernemen, is een vroegtijdige verwijzing naar een deskundig arts van groot belang.

## Mededeling

F. Amant en T. D'Hooghe zijn fundamenteel wetenschappelijk onderzoeker voor het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek – Vlaanderen (FWO).

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

### Abstract

#### Fertility and treatment of adults with haematological malignancies and breast cancer

Lymphoma, leukaemia and breast cancer are of the most common cancers during reproductive life. Their outcome has improved dramatically over the last decades. Infertility is a severe side-effect of a curative cancer treatment exerting a considerable impact on the quality of life.

Given the present-day tendency of women to postpone their first pregnancy, the preservation of fertility remains an essential part of the management of these cancers. The efficacy of fertility preservation techniques depends largely on an early recognition of the problem.

In this manuscript we present an overview of our current multidisciplinary approach in this field.

### Literatuur

- MEIROW D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 169: 123-131.
- LEE SJ, SCHOVER LR, PARTRIDGE AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917-2931.
- HOWELL SJ, SHALET SM. Testicular function following chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 363-369.
- LUTCHMAN SINGH K, DAVIES M, CHATTERJEE R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 69-89.
- MAGELSEN H, BRYDOY M, FOSSA SD. The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 312-322.
- RUEFFER U, BREUER K, JOSTING A, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001; 12: 1307-1311.
- MOK CC, LAU CS, WONG RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 831-837.
- WALLACE WH, THOMSON AB, KELSEY TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117-121.
- MALTARIS T, SEUFERT R, FISCHL F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 130: 148-155.
- HOWELL SJ, SHALET SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 12-17.
- LASS A, AKAGBOSU F, BRINDEN P. Sperm banking and assisted reproduction treatment for couples following cancer treatment of the male partner. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 370-377.
- ATAYA K, RAO L, LAWRENCE E, KIMMEL R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995; 52: 365-372.
- BLUMENFELD Z, HAIM N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med* 1997; 29: 199-206.
- BLUMENFELD Z, ECKMAN A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 40-43.
- DEL MASTRO L, CATZEDDU T, BONI L, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 74-78.
- PEREYRA P, MENDEZ RIBAS JM, MILONE G, et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 391-397.
- RECCHIA F, SAGGIO G, AMICONI G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 514-523.
- CASTELO-BRANCO C, NOMDEDEU B, CAMUS A, MERCADAL S, MARTINEZ DE OSABA M, BALASCH J. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. *Fertil Steril* 2007; 87: 702-705.
- ROBERTS J, OKTAY K. Fertility preservation: a comprehensive approach to the young woman with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 57-59.
- DONNEZ J, DOLMANS M, DEMYLLE D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-1410.
- MEIROW D, LEVRAN J, EL-DAR-GEVA T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 318-321.
- SALOOJA N, SZYDLO RM, SOCIE G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001; 358: 271-276.
- IVES A, SAUNDERS C, BULSARA M, SEMMENS J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334: 194-198.
- WALSHE JM, DENDULURI N, SWAIN SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5769-5779.
- ROCHE H, SPIELMANN M, FUMOLEAU P, et al. Safety analysis of the PACS 01 adjuvant trial comparing 6 cycles of FEC 100 to 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (taxotere) for node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: S32 (abstract 144).
- IBRAHIM NK, MACNEIL S, HEADLEY JA, et al. Effect of paclitaxel (P)-based chemotherapy on the ovarian failure (OF) of breast cancer patients (pts): a retrospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 753 (abstract 3029).
- ELIS A, TEVET A, YERUSHALMI R, et al. Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 623-627.
- GRIGG A, McLACHLAN R, ZAJA J, SZER J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1089-1095.
- ANSERINI P, CHIODI S, SPINELLI S, et al. Semen analysis following bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 447-451.