

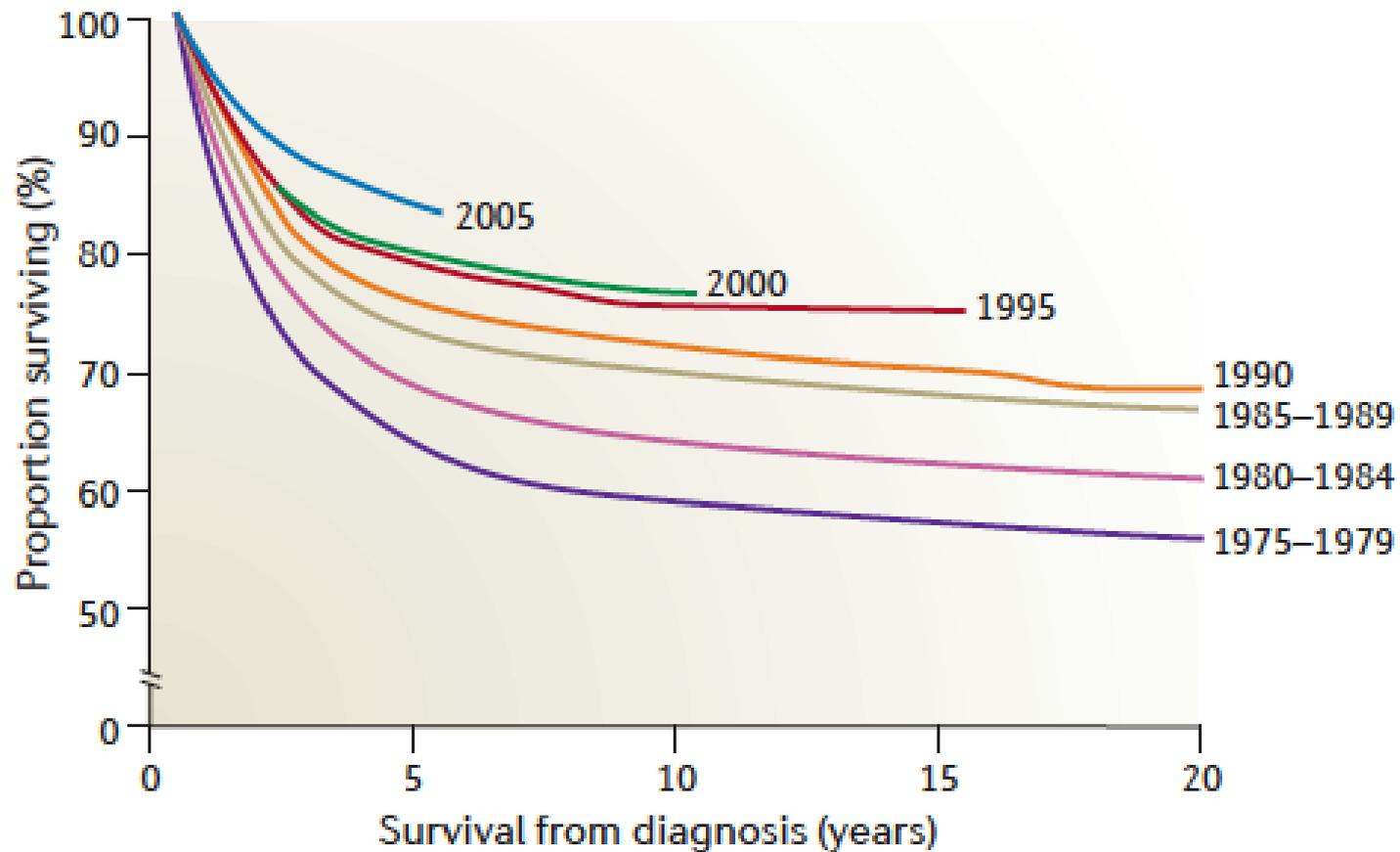


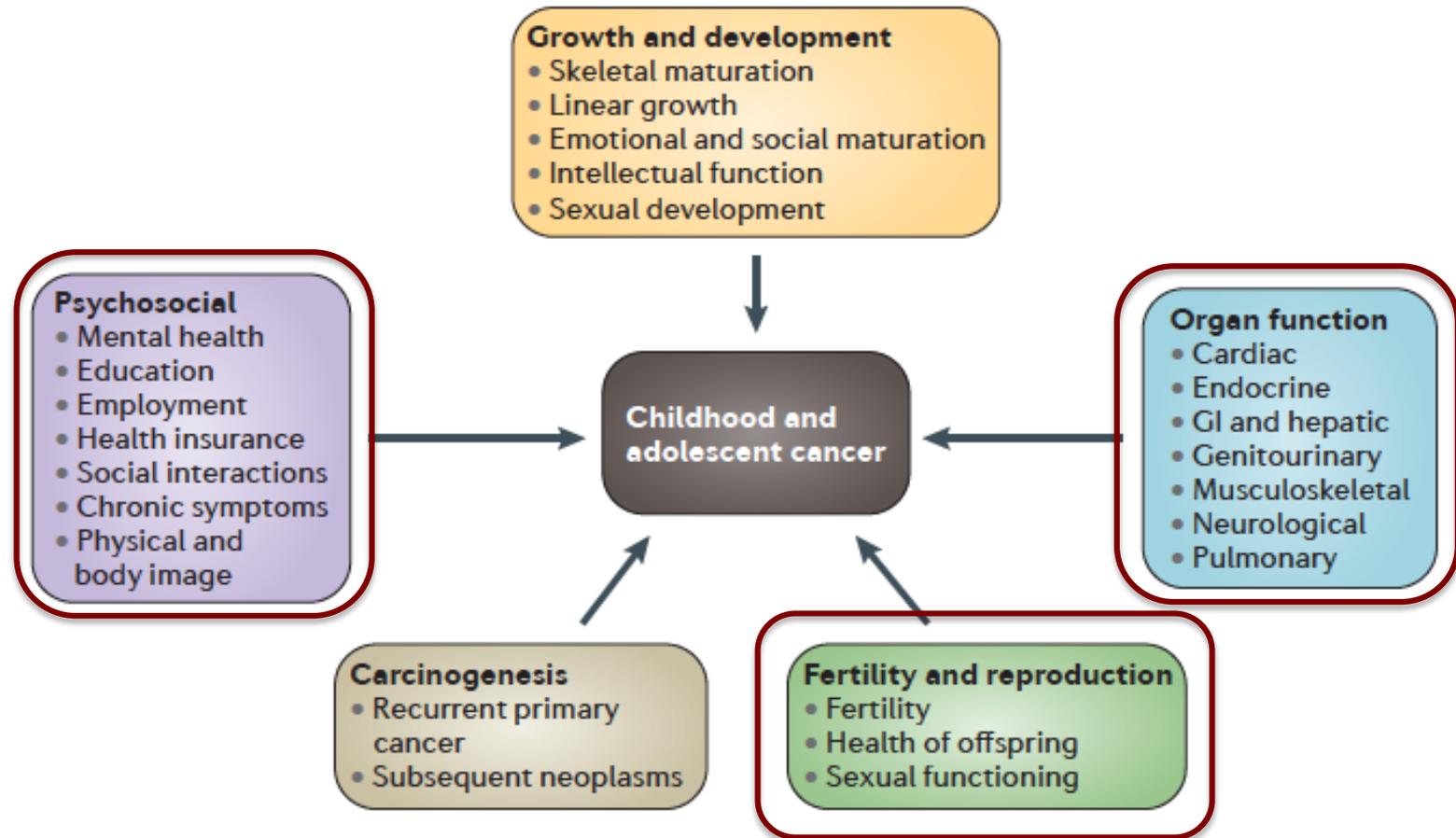
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Fertilität bei Männern

Alexander Stein
Universitäres Cancer Center Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Hamburg

- **Hintergrund**
- **Ursachen für verminderte Fertilität**
 - Tumorerkrankung
 - Therapie
 - Hypoandrogenismus
 - Azoospermie
 - Sexuelle Dysfunktion
- **Informationsverhalten**





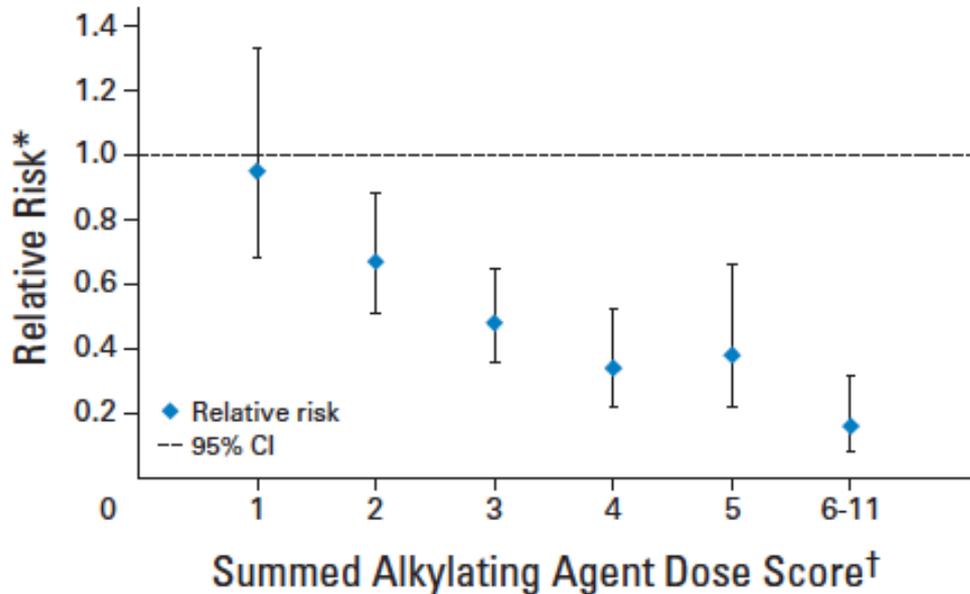
Type of cancer	Effect on male fertility	Possible mechanism
Testicular cancer	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Sperm quantity > quality (4) ↓ Sperm DNA integrity and compaction (31) 	Pre-existing defect due to flawed development of testes (32,33)
Hodgkin's lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Sperm quantity and quality (29) ↓ Sperm DNA integrity and compaction (31) 	Secrete β -human chorionic gonadotrophin (34)
Testicular germ cell tumours (TGCTs)	↓ Spermatogenesis (35)	Secrete β -human chorionic gonadotrophin (35)
Other tumours	Prevent proper sperm function (35)	Production of antisperm antibodies that bind to sperm (35)

Agarwal et al 2014

- 6224 männliche Langzeitüberlebende (nicht chirurgisch steril) vs. 1449 Geschwister (der „Childhood Cancer Survivor Study“)
- davon 6109 Krebsdiagnose <19. Lebensjahr
- Primäre Diagnosen:

	n	%
Leukemia	1,976	31.7
CNS	837	13.4
Hodgkin's lymphoma	963	15.5
Non-Hodgkin's lymphoma	684	11.0
Kidney (Wilms disease)	429	6.9
Neuroblastoma	283	4.5
Soft tissue sarcoma	506	8.1
Bone cancer	546	8.8

Characteristic	RR*	95% CI	P
Siblings	1.00		
Hypothalamic/pituitary radiation dose, Gy			
No dose	0.72	0.45 to 0.86	< .001
> 0-40.0	0.50	0.43 to 0.58	< .001
> 40.0	0.31	0.19 to 0.50	< .001
Testicular radiation dose, Gy			
No dose	0.73	0.61 to 0.87	< .001
> 0-7.5	0.53	0.46 to 0.62	< .001
> 7.5	0.05	0.02 to 0.14	< .001
Summed alkylating agent dose score†			
0	0.71	0.61 to 0.83	< .001
1	0.77	0.56 to 1.04	.085
2	0.56	0.44 to 0.72	< .001
3	0.37	0.28 to 0.49	< .001
4	0.26	0.17 to 0.40	< .001
5	0.30	0.17 to 0.50	< .001
6-11	0.11	0.06 to 0.22	< .001
Diagnosis			
Leukemia	0.70	0.59 to 0.84	< .001
CNS	0.58	0.45 to 0.76	< .001
Hodgkin's lymphoma	0.34	0.28 to 0.41	< .001
Non-Hodgkin's lymphoma	0.60	0.48 to 0.74	< .001
Wilms disease	0.99	0.73 to 1.34	.95
Neuroblastoma	0.97	0.63 to 1.49	.88
Soft tissue sarcoma	0.52	0.41 to 0.68	< .001
Bone cancer	0.47	0.37 to 0.59	< .001



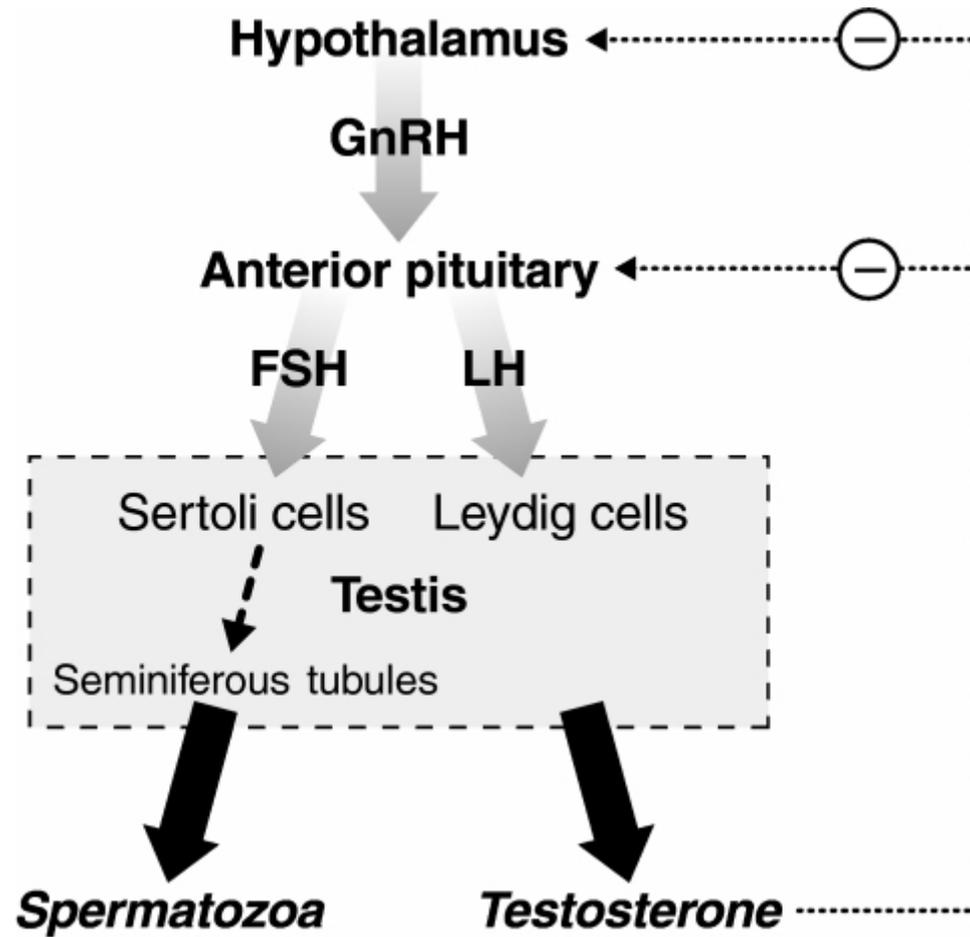
AAD Summe der jeweiligen Chemotherapie Tertile (1-3)
zB. komplettes Ewing Protokoll = 6

- Stickstoff-Lost-Derivate
 - Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid
 - Bendamustin, Chlorambucil, Melphalan
- Alkylsulfonate
 - Busulfan, Treosulfan
- Nitrosoharnstoffe
 - Carmustin, Lomustin, Nimustin, Estramustin
- Procarbazin und Dacarbazin
- Temozolomid
- Thiotepa

Characteristic	Individual Chemotherapy		
	HR	95% CI	P
Nitrogen mustard			
No	1.00		
Yes	0.69	0.40 to 1.21	.20
Cyclophosphamide tertiles, mg/m²			
0	1.00		
First	1.03	0.76 to 1.39	.84
Second	0.82	0.63 to 1.07	.14
Third	0.42	0.31 to 0.57	< .001
Procarbazine tertiles, mg/m²			
0	1.00		
First	0.56	0.29 to 1.11	.096
Second	0.48	0.26 to 0.87	.016
Third	0.17	0.07 to 0.41	< .001
Dactinomycin			
No	1.00		
Yes	0.94	0.74 to 1.20	.62
Cytarabine			
No	1.00		
Yes	1.54	1.14 to 2.08	.005
Daunomycin			
No	1.00		
Yes	0.89	0.64 to 1.23	.47
Vinblastine			
No	1.00		
Yes	1.35	0.79 to 2.31	.28
Vincristine			
No	1.00		
Yes	1.05	0.85 to 1.29	.68
Teniposide			
No	1.00		
Yes	1.34	0.80 to 2.27	.27
Lomustine			
No	1.00		
Yes	0.67	0.33 to 1.33	.25

Offspring outcome	Male cancer survivors ^a (% of total first offspring)	Non-cancer male reference population (% of total first offspring)	RR ^b	95% CI
Perinatal death ^c	6 (0.6)	2424 (0.7)	0.72	0.33–1.61
Congenital malformation ^d	42 (3.9)	15 395 (4.2)	0.92	0.69–1.24
Premature delivery ^e	52 (4.9)	21 490 (5.9)	0.83	0.63–1.08
22–28 Weeks	1 (0.1)	1625 (0.4)	0.21	0.03–1.50
29–36 Weeks	51 (4.8)	19 955 (5.5)	0.87	0.67–1.14
Low birth weight ^e	30 (3.0)	15 865 (4.4)	0.69	0.49–0.97
500–1499 g	5 (0.5)	2927 (0.8)	0.59	0.25–1.41
1500–2499 g	25 (2.4)	12 165 (3.4)	0.70	0.48–1.04
SGA ^{e,f}	17 (1.6)	7 979 (2.2)	0.75	0.46–1.19

- **Hypoandrogenismus**
 - verzögerte/gestoppte Pubertät
 - niedriges Testosteron
- **Verminderte Fertilität**
 - Azoo-/Oligospermie
- **Sexuelle Dysfunktion**
 - ejakulatorische oder erektile Dysfunktion
- **Soziale Dysfunktion**
 - Wahrscheinlichkeit zu Heiraten signifikant geringer (HR 0.93)



Chemotherapie

- Busulfan
- Carmustine (BCNU)
- Chlorambucil
- Cyclophosphamide
- Ifosfamide
- Lomustine (CCNU)
- Mechlorethamine
- Melphalan
- Procarbazine
- Thiotepa
- Carboplatin
- Cisplatin
- Dacarbazine (DTIC)
- Temozolomide

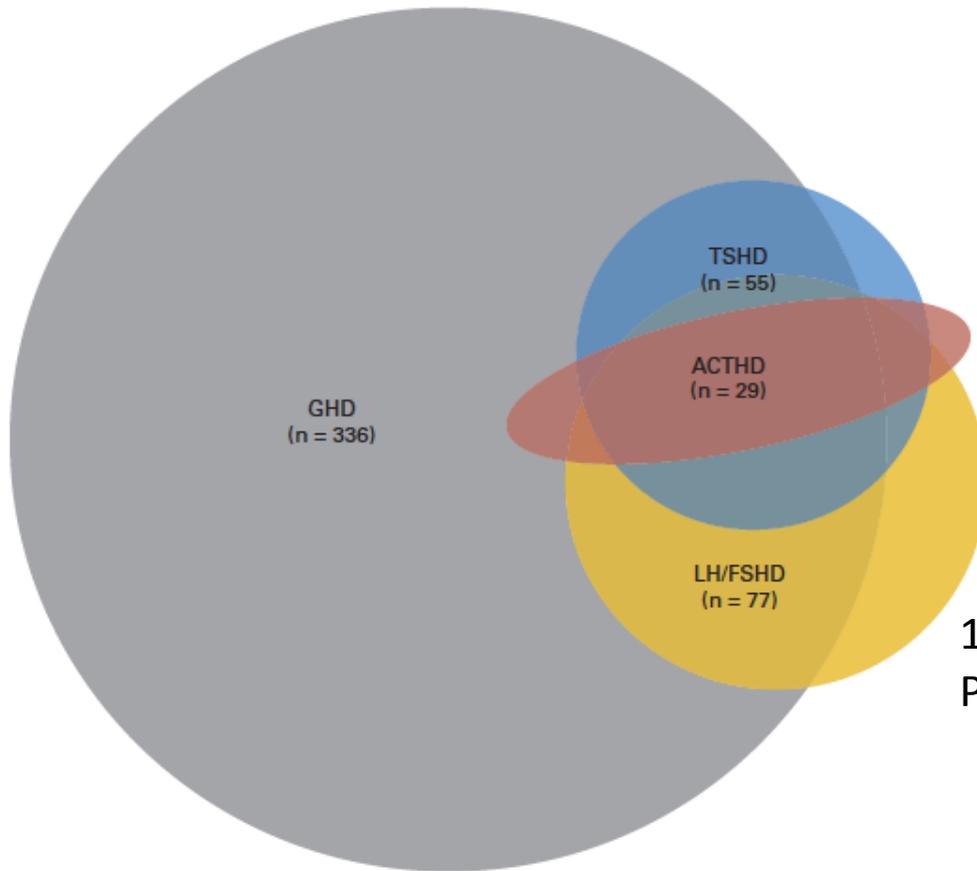
Strahlentherapie

- ≥ 20 Gy:
 - Testes
 - Pelvis
- ≥ 30 Gy:
 - Cranial-neuroendocrine axis
 - Orbital/eye
 - Ear/infratemporal
 - Nasopharyngeal
 - Waldeyer's ring
- Other fields combined with alkylating agents:
 - Flank/hemiabdomen
 - Whole abdomen
 - Inverted Y, TLI
 - Prostate/bladder
 - Iliac/inguinal/femoral
 - TBI

Chirurgie

- Orchiectomy
- Hypothalamic pituitary axis

Kenney et al 2012

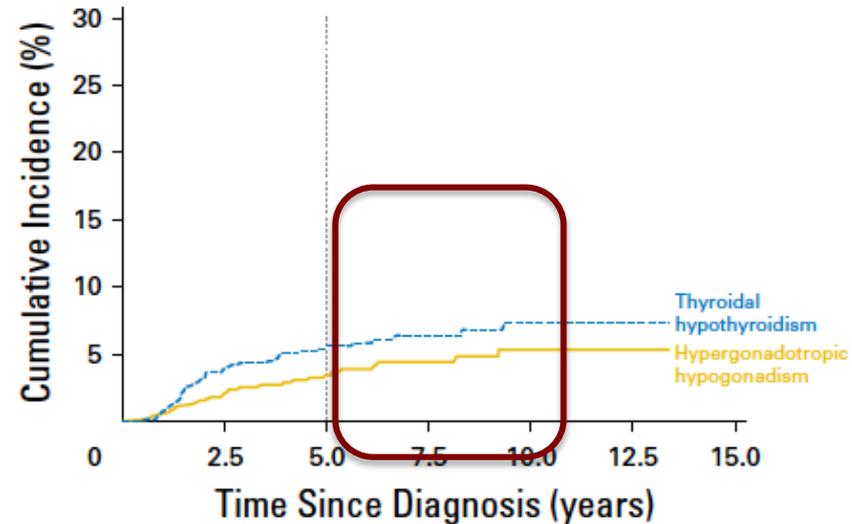
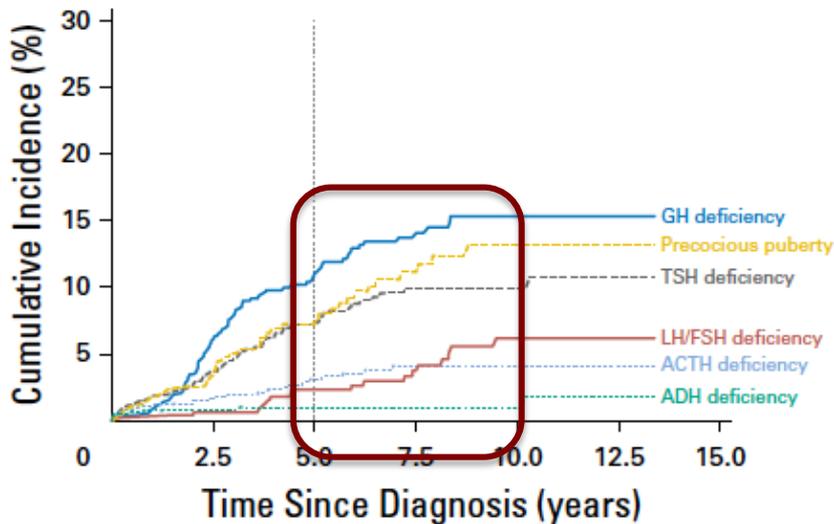


10.8% LH/FSH Störungen (von 748 Patienten aus St. Judes Lifetime Study)

Chemaitilly et al 2015

Outcome Variable*	LH/FSHD				
	% of Patients With No Deficiency (n = 638)	% of Patients With Untreated Deficiency (n = 57)	OR*	95% CI	P
Increased waist circumference	40.4	60.7	2.21	1.26 to 3.88	.01
Increased waist-to-height ratio	75.8	92.9	3.39	1.19 to 9.66	.02
Hypertension	22.7	42.1	1.98	1.07 to 3.65	.03
Elevated glucose	33.0	45.6	1.20	0.66 to 2.17	.55
Dyslipidemia	60.0	75.4	2.06	1.10 to 3.86	.02
Low BMD	7.1	16.4	2.42	1.10 to 5.30	.03
Frailty	5.1	9.1	1.75	0.65 to 4.70	.27
Low lean muscle mass	6.6	8.8	1.25	0.47 to 3.31	.66
Exhaustion	26.2	29.1	1.06	0.57 to 1.99	.85
Low energy expenditure	49.9	62.5	1.58	0.89 to 2.80	.12
Slow walking speed	1.6	8.9	5.58	1.82 to 17.12	.003
Muscle weakness	11.7	17.9	1.50	0.72 to 3.11	.28
Poor exercise tolerance	8.1	12.8	1.72	0.66 to 4.44	.27

Chemaitilly et al 2015



No. at risk (No. experiencing failure)

GH deficiency	716	(45)	648	(30)	420	(12)	247	(3)	114	(0)	19	(0)	0
TSH deficiency	711	(33)	660	(21)	437	(11)	263	(0)	124	(1)	21	(0)	0
ACTH deficiency	711	(19)	674	(8)	458	(4)	280	(0)	136	(0)	22	(0)	0
Precocious puberty	384	(23)	359	(13)	256	(9)	159	(3)	78	(0)	14	(0)	0
LH/FSH deficiency	480	(4)	468	(7)	357	(4)	241	(5)	131	(0)	25	(0)	0
ADH deficiency	707	(17)	677	(1)	466	(0)	291	(0)	143	(1)	21	(0)	0

No. at risk (No. experiencing failure)

Thyroidal hypothyroidism	718	(28)	668	(9)	455	(3)	279	(2)	137	(0)	21	(0)	0
Hypergonadotropic hypogonadism	718	(15)	679	(8)	460	(4)	282	(2)	141	(1)	23	(0)	0

Clement et al 2016

Degree of Risk	Treatment	Common Usage
High risk: prolonged azoospermia after treatment	TBI	BMT/SCT
	Testicular radiation dose > 2.5 Gy in men	Testicular cancer, ALL, NHL
	Testicular radiation dose ≥ 6 Gy in boys	ALL, NHL, sarcoma, germ cell tumors
	Protocols containing procarbazine: COPP, MOPP, MVPP, ChIVPP, ChIVPP/EVA, MOPP/ABVD, COPP/ABVD	Hodgkin's lymphoma
	Alkylating chemotherapy for transplantation conditioning (cyclophosphamide, busulfan, melphalan)	BMT/SCT
Intermediate risk: prolonged azoospermia not common at standard dose	Any alkylating agent (eg, procarbazine, nitrogen mustard, cyclophosphamide) + TBI, pelvic radiation, or testicular radiation	Testicular cancer, BMT/SCT, ALL, NHL, sarcoma, neuroblastoma, Hodgkin's lymphoma
	Cyclophosphamide > 7.5 g/m ²	Sarcoma, NHL, neuroblastoma, ALL
	Cranial/brain radiation ≥ 40 Gy	Brain tumor
	BEP × 2-4 cycles	Testicular cancer
	Cumulative cisplatin dose < 400 mg/m ²	Testicular cancer
Low risk: temporary azoospermia after treatment	Cumulative carboplatin dose ≤ 2 g/m ²	Testicular cancer
	Testicular radiation dose 1-6 Gy (as a result of scatter from abdominal/pelvic radiation)	Wilms tumor, neuroblastoma
Very low/no risk: no effects on sperm production	Nonalkylating chemotherapy: ABVD, OEPA, NOVP, CHOP, COP	Hodgkin's lymphoma, NHL
	Testicular radiation dose < 0.2 Gy	Testicular cancer
Unknown risk	Interferon alfa	Multiple cancers
	Radioactive iodine	Multiple cancers
	Irinotecan	Thyroid cancer
	Bevacizumab	Colon cancer
	Cetuximab	Colon, non-small-cell lung cancer
	Erlotinib	Colon, head and neck cancer
Imatinib	Non-small-cell lung, pancreatic cancer	
		Chronic myeloid leukemia, GI stromal tumor

Strahlentherapie

- Pelvic, genitourinary, bladder, cranial, spine
- Radiation dose ≥ 55 Gy to penile bulb in adult or ≥ 45 Gy in prepubertal child

Chirurgie

- Neurosurgery: brain-hypothalamus/pituitary, spine
 - Pelvic/genitourinary surgery
 - Cystectomy
 - Presacral or retroperitoneal resection or dissection
-
- Spinal injury above the sacrum

Kenney et al 2012

- **Anamnese**

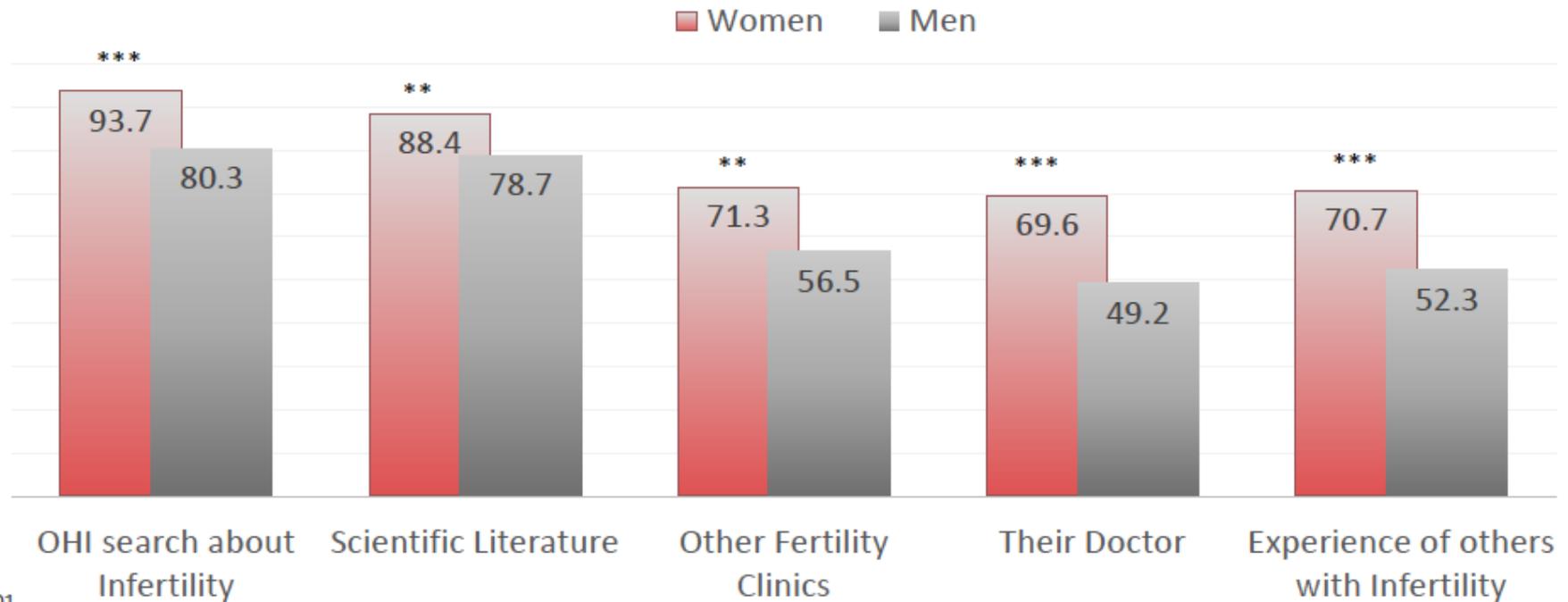
- Psychosozial/-sexuell
- Sexuelle Funktion (Erektionen, Ejakulationen, nächtliche Ergüsse, Libido)
- Medikamente

- **Untersuchungen**

- Kinder: Tanner, Prader
- Testosteron, LH, FSH (morgendliche BE – 7-10:00)
- Spermogramm
- urogenitale Untersuchung

- **120 Langzeitüberlebende nach HD CT mit SZT (vs. Kontrollen)**
 - 26% (vs. 7%) ausgeprägte Infertilitätsbedingte Sorgen insbesondere bei jüngeren Überlebende (<40. LJ) ohne Kinder
- **von 120 Langzeitüberlebenden**
 - 1 normale Schwangerschaft
 - 3 assistierte Schwangerschaft
 - 23 Familienzuwachs (Kinder) durch Adoption

- Hintergrund
- Ursachen für verminderte Fertilität
 - Tumorerkrankung
 - Therapie
 - Hypoandrogenismus
 - Azoospermie
 - Sexuelle Dysfunktion
- **Informationsverhalten bzw. wie gute informieren wir unsere Patienten?**



** p<0.01
***p<0.001

Zelkowitz et al 2016

ein „grundsätzliches“ Problem männlicher Interessen?



Receipt of Information	Total Participants (N = 484)		Diagnosis													
			Breast Cancer (n = 245 women)		Ovarian Cancer (n = 17 women)		Testicular Cancer (n = 111 men)		Lymphoma (n = 85)		Leukemia (n = 26)					
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Received information about the treatment's impact on fertility*																
Yes	283	58.6	112	45.7	5	29.4	91	82.7	30	60.0	24	68.6	11	68.7	10	100.0
No	200	41.4	133	54.3	12	70.6	19	17.3	20	40.0	11	31.4	5	31.3	0	0.0
Received information about fertility preservation*																
Yes	151	31.3	22	9.0	4	23.5	75	68.2	11	22.0	23	65.7	8	50.0	8	80.0
No	332	68.7	223	91.0	13	76.5	35	31.8	39	78.0	12	34.3	8	50.0	2	20.0

NOTE. Some participants received both verbal and written information, and some participants received information both before and after the start of treatment.
*One man did not answer the question.

- Informationsmaterial für Patienten
- Weiterbildung der Ärzte
- „Fertility-Specialist“ Nurse

Topic	Cohort 1		Cohort 2		χ^2	P*
	No.	%	No.	%		
Males	150		120			
Effect of treatment on fertility	94 of 126	75	83 of 99	84	3.4	.18
Sperm banking	79 of 117	68	75 of 88	85	9.3	.01
Finding a sperm bank	58 of 107	54	61 of 76	80	13.3	.001
Other family-building options	29 of 98	30	34 of 52	65	18.7	< .001

Kelvin et al 2016



5/ Denke an morgen - Lasse Dir Deine Chancen nicht nehmen

- > Viele Krebsbehandlungen können zu einem Verlust oder einer Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit führen. Vielleicht weißt Du heute noch nicht, ob Du später einmal Kinder haben möchtest. Aber Dinge können sich ändern, sprich Deine Ärztin vor Beginn der Behandlung an.



„Mit einer Hormonstimulation und einem kleinen Eingriff können Eizellen gewonnen und eingefroren werden. Wenn dazu keine Zeit ist, kann auch Eierstockgewebe entnommen werden, damit eine spätere Schwangerschaft möglich ist.“

JUDY, 28 Jahre, Tierärztin, Sarkom



„Eine Entnahme von Spermia mit anschließender Konservierung kann die Chance auf ein Kind erhalten.“

BERND, 24 Jahre, Elektroniker, Darmkrebs

- > Dazu muss Dein Arzt Dich jetzt informieren und einen Termin im Kinderwunschzentrum vereinbaren. Frage dort auch nach den Kosten der Behandlung. Sie werden von den Krankenkassen derzeit leider noch nicht übernommen.

TIPP

Bei Fragen zur Kinderwunschbehandlung kannst Du Dich an das **JUNGE KREBSPORTAL** wenden: www.junges-krebsportal.de.

<https://www.junge-erwachsene-mit-krebs.de/projekte/jung-und-krebs-erste-hilfe/>

- **Etablierung strukturierter Informationsprogramme**
 - **Fertilität jenseits von Kryokonservierung komplexes Problem**
 - **Langzeitnachsorge von AYAs in spezialisierten Zentren sinnvoll mit Anbindung an Endokrinologie und Urologie**
- umfassende Programme notwendig: PanCareLIFE**

- **CARE for CAYA-Programm -** Präventionsprogramm für junge Patienten nach überstandener Krebserkrankung im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter (CAYAs)
- Einschluss von **1500 CAYAs** an 14 deutschlandweiten Nachsorgezentren
- **Finanzierung:** GBA – Innovationsfonds (01NFV17023)
- **Beginn:** Dezember 2017, 3 Jahre Laufzeit



Universitäres Cancer Center Hamburg
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg

Leben Nach Krebs Programm

www.uke.de

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

